

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Phenocoat Vet 12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit koiralle

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

### Vaikuttava aine:

Fenobarbitaali 12,5 mg

### Apuaineet:

<b>Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus</b>
<b>Ydin:</b>
Selluloosa, mikrokiteinen
Sakkariininaatrium
Vanilliini
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
<b>Päällyste:</b>
Polyvinyylialkoholi
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Glyserolimonokaprylokapraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Rautaoksidi (E172):
<u>Väriaine:</u>
Keltainen: Keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi

12,5 mg: Keltainen, kalvopäällysteinen, muodoltaan pallomainen tabletti.

## 3. KLIINiset TIEDOT

### 3.1 Kohde-eläinlaji

Koira.

### 3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Idiopaattisen epilepsian kohtausten ehkäisy ja kohtausten esiintymistiheyden, vaikeusasteen ja keston pienentäminen.

### 3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai muille barbituraateille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vakava maksasairaus, vakava munuaissairaus tai sydän-verisuonisairaus.

### 3.4 Erityisvaroitukset

Päätös epilepsialääkityksen aloittamisesta fenobarbitaalilla on arvioitava yksilöllisesti ja perustuu koiralla esiintyvien kohtausten lukumäärään, esiintymistiheyteen, keston ja vaikeusasteeseen.

Hoidon varhainen aloittaminen on perusteltua, koska toistuvat kohtaukset saattavat aiheuttaa uusia epileptisten kohtausten alkamiskohtia aivoissa (epileptinen pesäke).

Fenobarbitaalitasoja seerumissa on tarkkailtava hoidon aikana, jotta voidaan käyttää pienintä tehollista annosta. Fenobarbitaalin metabolia vaihtelee yksilöllisesti merkittävästi. Maksan mikrosomaalisten entsyymien autoinduktion (ks. kohta 4.3 Farmakokinetiikka) vuoksi saman pitoisuuden säilyttäminen seerumissa voi edellyttää annoksen suurentamista ajan mittaan.

Joillakin koirilla ei esiinny epileptisiä kohtauksia hoidon aikana lainkaan, mutta joillakin koirilla tapahtuu vain kohtausten määrän vähenemistä ja joillakin koirilla ei saada hoitovastetta.

### 3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Varovaisuutta on noudatettava eläimillä, joilla maksan ja/tai munuaisten toiminta on huonontunut tai joilla on hypovolemiaa, anemiaa tai sydämen tai hengitystoiminnan häiriö.

Potilaan kliininen tila (hematologia ja kliininen kemia, mukaan lukien maksan ja kilpirauhasen toiminta) arvioidaan ennen hoidon aloittamista, 2–3 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen 4–6 kuukauden välein.

Maksatoksisien haittavaikutusten todennäköisyyttä voidaan pienentää tai viivästyttää käyttämällä mahdollisimman pientä vaikuttavaa annosta.

Maksatoksisuutta epäiltäessä suositellaan maksa-arvojen testausta. Jos ilmaantuu akuutti maksan vajaatoiminta tai kroonisia maksasoluvaurioita, fenobarbitaalihoito on lopetettava, ja sen sijaan on käytettävä muun tyyppistä epilepsialääkettä.

Fenobarbitaalihoiton päättäminen ja siirtyminen toiseen epilepsialääkkeeseen / toisesta epilepsialääkkeestä on tehtävä vähitellen, jotta vältetään kohtausten esiintymistiheyden nopea lisääntyminen.

Vakaassa tilassa olevilla epilepsiapotilailla on noudatettava varovaisuutta vaihdettaessa toiseen fenobarbitaalin lääkemuotoon.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Fenobarbitaali voi aiheuttaa vakavia vaikutuksia, kuten sedaatiota, desorientaatiota, ataksiaa ja nystagmista, ja valmisteen nieleminen vahingossa voi johtaa lapsilla kuolemaan. Huolehdi tahattoman nielemisen välttämiseksi äärimmäisen hyvin siitä, etteivät lapset joudu kosketukseen kalvopäällysteisten tablettien kanssa. Tabletit on pidettävä huolellisesti pois lasten ulottuvilta. Säilytä tabletteja alkuperäisessä pakkauksessa ennen käyttöä.

Jos valmistetta on vahingossa nieltä, on käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä tälle pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

### 3.6 Haittatapahtumat

Koira:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	polyfagia <sup>1</sup> , polydipsia <sup>1</sup> , letargia <sup>1</sup> , polyuria, sedaatio <sup>1</sup> , ataksia <sup>1</sup> , kohonneet maksaentsyymit <sup>2</sup> .
Yleinen (1–10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):	ylivirittyneisyys <sup>3</sup> .
Melko harvinainen (1–10 eläintä 1 000 hoidetusta eläimestä):	veren dyskrasia (kuten anemia ja/tai trombosytopenia ja/tai neutropenia) <sup>4</sup> , hypoalbuminemia <sup>4</sup> , kohonneet seerumin lipidiarvot, dyskinesia <sup>4</sup> , ahdistus <sup>4</sup> , maksatoksikoosi <sup>5</sup> , haimatulehdus.
Määrittämätön esiintymistiheys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)	ripuli, oksentelu, ihottuma <sup>6</sup> , alentuneet tyroksiinipitoisuudet (T4) <sup>7</sup> .

<sup>1</sup> Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä (10–21 päivää) ja häviävät lääkityksen jatkuessa.

<sup>2</sup> Nämä saattavat liittyä ei-patologisiin muutoksiin, mutta myös maksatoksisuuteen.

<sup>3</sup> Havaittu etenkin hoidon alkuvaiheessa. Koska ylivirittyneisyys ei liity yliannostukseen, annosta ei tarvitse pienentää.

<sup>4</sup> Palautuu, kun annosta pienennetään tai fenobarbitaalihoito keskeytetään.

<sup>5</sup> Liittyy fenobarbitaalin pitkäaikaiseen käyttöön ja suuriin hoitoannoksiin (> 20 mg/kg/vrk) tai suuriin pitoisuuksiin seerumissa (≥ 35 µg/ml). Mahdolliset muutokset palautuvat, kun valmisteeseen käyttö keskeytetään, jos muutokset tunnistetaan sairauden alkuvaiheessa.

<sup>6</sup> Pinnallinen nekrolyyttinen dermatiitti, joka liittyy antikonvulsanttiyliherkkyyssyndroomaan (AHS).

<sup>7</sup> Seerumin tyroksiinin (T4) tai vapaan tyroksiinin (T4-V) pitoisuuksien pienentyminen ei välttämättä ole merkki kilpirauhasen vajaatoiminnasta. Kilpirauhashormonikorvaushoitoa ei pidä aloittaa, ellei havaita kliinisiä merkkejä sairaudesta.

Haittatahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai sen paikalliselle edustajalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on myös pakkausselosteen kohdassa 16.

### 3.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktation aikana ei ole selvitetty koirilla.

#### Tiineys:

Laboratorioeläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että fenobarbitaali läpäisee istukan. Laboratorioeläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu teratogeenisia ja kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia. Fenobarbitaalilla on vaikutusta sikiökautiseen kasvuun; erityisesti se aiheuttaa pysyviä muutoksia neurologisessa ja sukupuolisessa kehityksessä.

Voidaan käyttää vain hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Riskiä, joka liittyy lääkityksen keskeyttämiseen tiineyden ajaksi, on harkittava suhteessa riskiin siitä, että lääkitys voi aiheuttaa synnynnäisten vikojen määrän lisääntymistä.

### Imetys:

Laboratorioeläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että fenobarbitaali erittyy maitoon. Pentuja on tarkkailtava huolellisesti farmakologisten vaikutusten, kuten sedaation varalta. Jos imevillä vastasyntyneillä ilmenee uneliaisuutta/sedatiivisia vaikutuksia (jotka voivat haitata imemistä), on valittava keinotekoinen imetyksen menetelmä.

Voidaan käyttää vain hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

### **3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset**

Fenobarbitaali indusoi plasman proteiineja (kuten alfa-1-glykoproteiinia, AGP, ja maksan mikrosomaalista sytokromi P450-entsyymiä (CYP)), mikä voi johtaa yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi huomiota on erityisesti kiinnitettävä samanaikaisesti annettavien lääkkeiden farmakokinetiikkaan ja annoksiin.

Plasman proteiinien indusointi suurentaa sitoutumista plasman proteiineihin ja pienentää siten lääkeaineiden sitoutumatonta osuutta plasmassa. CYP-entsyymien indusointi saattaa suurentaa näiden entsyymien metaboloimien aineiden metaboliaa ja pienentää siten lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa, myös itse fenobarbitaalin.

Bentsodiatsepiinien, kuten diatsepaamin, hoitovaikutus saattaa heikentyä fenobarbitaalilla kroonisesti hoidettavilla eläimillä. Tällä on merkitystä etenkin fenobarbitaalilla kroonisesti hoidettavien eläinten epileptisissä sarjakohtauksissa (*status epilepticus*).

Fenobarbitaali voi pienentää muiden samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden, kuten levetirasetaamin ja tsonisamidin, pitoisuuksia plasmassa.

Fenobarbitaali vaikuttaa synergistisesti muiden GABAergisten lääkkeiden, kuten bromidin kanssa.

Koska fenobarbitaali metaboloituu osittain CYP-entsyymien vaikutuksesta, CYP-entsyymien aktiivisuutta inhiboivat lääkevalmisteet saattavat suurentaa fenobarbitaalin pitoisuutta plasmassa. Ihmisillä ja laboratorioeläimillä ja/tai *in vitro* -tutkimuksissa on tunnistettu useita CYP-entsyymejä inhiboivia lääkevalmisteita. Tällaisten yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä lääkevalmisteiden hoitoannoksilla pidetään vähäisenä, mutta mahdollisia yhteisvaikutuksia ei voida sulkea kokonaan pois. Tällaisia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi ketokonatsoli, griseofulviini, kloramfenikoli,  $\alpha$ 2-agonistit, kuten medetomidini ja ksylatsiini, atipametsoli, propofoli.

### **3.9 Antoreitit ja annostus**

Suun kautta.

Suosittelun aloitusannos on 2,5 mg fenobarbitaalia painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa (12 tunnin välein).

Oikean aloitusannostuksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Tabletit on annettava samaan aikaan joka päivä, jotta hoito onnistuu.

Vakaan tilan pitoisuus seerumissa saavutetaan vasta 1–2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, minkä vuoksi lääkkeen vaikutus voi vaihdella hoidon alussa, eikä annosta pitäisi tänä aikana suurentaa.

Annoksen mahdolliset muutokset aloitusannoksesta on tehtävä kliinisen tehon, verestä mitattujen fenobarbitaalipitoisuuksien ja haittavaikutusten ilmaantumisen perusteella.

Fenobarbitaalin pitoisuus seerumissa pitää mitata asianmukaisen hoidon tarjoamiseksi. Seerumin pitoisuuksien seuranta suunnitellussa on pidettävä mielessä että vakaan tilan saavuttamisessa kestää 1-2 viikkoa ja on mahdollista että autoinduktio lisää metaboliaa kuuden viikon ajan

Seerumin fenobarbitaalin pitoisuuden ihanteellinen terapeuttinen alue on 15–40 mikrog/ml, mutta useimmilla koirilla kohtausten optimaaliseen hallintaan tarvittava seerumin fenobarbitaalin pitoisuus on 25–30 mikrog/ml.

Teholliset annokset voivat vaihdella huomattavasti (vaihtelualue 1–15 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa), mikä johtuu eroista fenobarbitaalin erittymisessä ja potilaiden erilaisesta herkyydestä.

Jos kohtauksia edelleen esiintyy, annosta voidaan nostaa 20 % kerrallaan ja samalla fenobarbitaalin pitoisuutta seerumissa on seurattava.

Maksan mikrosomaalisten entsyymien autoinduktion vuoksi fenobarbitaalin puoliintumisaika voi joillakin koirilla olla alle 20 tuntia pitkäaikaisen hoidon jälkeen. Silloin voidaan harkita annosten antamista 8 tunnin välein, jotta voidaan välttää hoidon kannalta merkittävää vaihtelua pitoisuudessa seerumissa.

Jos kohtauksia ei saada tyydyttävään hoitotasapainoon ja jos suurin pitoisuustaso on noin 40 mikrog/ml, on diagnoosia pohdittava uudelleen ja/tai hoito-ohjelmaan on lisättävä toinen epilepsialääke.

Pitoisuuksia plasmassa on aina arvioitava yhdessä havaitun hoitovasteen ja kullekin eläimelle tehdyn täydellisen kliinisen arvioinnin kanssa, mukaan lukien toksisuusvaikutusten merkkien tarkkailu.

Huomaa, että annostustaulukko on tarkoitettu eläinlääkkeen annostelun avuksi kunkin antokerran suositeltavalla aloitusannoksella, 2,5 mg/paino-kg. Siinä esitetään, kuinka monta kappaletta ja minkä tyyppisiä tabletteja tarvitaan 2,5 mg:n fenobarbitaalia antamiseen painokiloa kohden yhdellä antokerralla.

Paino	Phenocoat Vet 5 mg		Phenocoat Vet 12,5 mg	Phenocoat Vet 25 mg		Phenocoat Vet 50 mg
2 kg	○					
4 kg	○ ○					
5 kg			○			
7 kg	○	JA	○			
10 kg				○		
20 kg						○
30 kg				○	JA	○
40 kg						○ ○
50 kg				○	JA	○ ○
60 kg						○ ○ ○

Ihanteellisen annoksen antamiseen kullekin koiralle olisi käytettävä sopivaa tablettikokojen yhdistelmää.

### 3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Yliannostuksen oireita ovat

- keskushermoston lamaantuminen, jonka oireet vaihtelevat unesta koomaan
- hengitysvaikeudet
- sydän-verisuonivaivat, verenpaineen lasku ja munuaistoiminnan romahtamiseen ja kuolemaan johtava sokki.

Yliannostustapauksessa poista niellyt tabletit mahasta ja anna tarvittaessa hengityksen sekä sydämen ja verisuoniston tukihoidoa.

Hoidon ensisijaisia tavoitteita ovat intensiivinen oireenmukainen hoito sekä tukihoido, jossa erityistä huomiota kiinnitetään sydämen ja verisuoniston, hengityselinten ja munuaisten toimintaan sekä elektrolyyttitasapainon ylläpitoon.

Erityistä vastalääkettä ei ole, mutta fenobarbitaalin poistumista voidaan edistää hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä.

### 3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

### 3.12 Varoajat

Ei oleellinen.

## 4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QN03AA02.

### 4.2 Farmakodynamiikka

Fenobarbitaali on fenyylibarbituraatti, jolla on epilepsian oireita vähentävä vaikutus. Fenobarbitaali vaikuttaa keskitetysti ja vaikuttaa inhiboivan neurotransmitterin gamma-aminovoihapon (GABA) toimintaan. Fenobarbitaalin tiedetään inhiboivan kohtauksen leviämistä ja nostavan kohtauskynnystä sitoutumalla GABA<sub>A</sub>-reseptoriin ja siten sekä suoraan aktivoimalla kloridikanavia, joita GABA-reseptori säätelee, että suurentamalla allosteerisen vaikutuksen kautta GABAn affiniteettia omaan reseptoriinsa.

Muita ehdotettuja mekanismeja ovat esimerkiksi yhteisvaikutus glutamaattireseptorien kanssa, joka vähentää neuronaalista toimintaa edistäviä postsynaptisia virtoja, ja jännitteen säätelien kalsiumkanavien inhibitio.

### 4.3 Farmakokinetiikka

Koiralle suun kautta annettu fenobarbitaali imeytyy nopeasti ja suurimmat fenobarbitaalipitoisuudet plasmassa havaitaan 2–5 tunnin kuluttua. Biologinen hyötysuhde on 86–96 %. Koiralla havaittiin paastonneiden ja paastoamattomien koirien välillä noin 10 %:n ero imeytymisessä, mikä viittaa siihen, että lääkevalmisteesta imeytyy pienempi osa, jos se annetaan ruoan kanssa.

Jakautumistilavuus on noin 700 l/kg. Plasman fenobarbitaalista 45–60 % on sitoutunut proteiineihin (riippuen lääkevalmisteen pitoisuudesta plasmassa). Fenobarbitaali ylittää veri-aivoesteen. Lääkeaineen pitoisuuden aivo-selkäydinnesteessä ja kokonaispitoisuuden plasmassa välinen suhde on lähes sama kuin lääkevalmisteen vapaan muodon pitoisuus plasmassa.

Koirilla fenobarbitaali metaboloituu ensisijaisesti maksan mikrosomaalisten entsyymien vaikutuksesta, vaikka jopa 25 % lääkevalmisteesta erittyy pH-riippuvaisesti muuttumattomana munuaisten kautta.

Fenobarbitaali eliminoituu hitaasti. Eliminaation puoliintumisaika voi vaihdella huomattavasti eri yksilöiden välillä ja on 37–99 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan vasta 1–2 viikon hoidossa päivittäisillä vakioannoksilla.

Fenobarbitaali on voimakas maksan mikrosomaalisten sytokromi P450-entsyymien (CYP450) induksi. Fenobarbitaali voikin pitkäaikaisen käytön jälkeen indusoida omaa metaboliaansa, jolloin kokonaispoistuma elimistöstä suurenee ja eliminaation puoliintumisaika lyhenee.

## 5. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 5.2 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 30 kuukautta.

### 5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

#### **5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

PVDC/PE/PVC-PVC/alumiini/paperi-läpipainopakkaus, jossa on 10 kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelossa on 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 tai 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

#### **5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

### **6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Alfasan Nederland B.V.

### **7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42981

### **8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: {PP/KK/VVVV}

### **9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ**

26/03/2025

### **10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU**

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Phenocoat Vet 12,5 mg filmdragerade tabletter för hund

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller:

### Aktiv substans:

Fenobarbital 12,5 mg

### Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
<b>Kärna:</b>
Cellulosa, mikrokristallin
Sackarinnatrium
Vanillin
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad
<b>Dragering:</b>
Polyvinylalkohol
Talk
Titandioxid (E171)
Glycerolmonokaprylokaprat
Natriumlaurilsulfat
Järnoxid (E172):
<u>Färgämne:</u>
Gul: Gul järnoxid, röd järnoxid

12,5 mg: Gul filmdragerad tablett med modifierad bollform.

## 3. KLINISK INFORMATION

### 3.1 Djurslag

Hundar.

### 3.2 Indikationer för varje djurslag

Förebyggande mot epileptiska anfall och för att minska anfallens frekvens, svårighetsgrad och varaktighet vid idiopatisk epilepsi.

### 3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra barbiturater.  
Använd inte om djuret har svår leversjukdom eller svåra njur- eller hjärt-kärlsjukdomar.

### 3.4 Särskilda varningar

Beslutet att påbörja antiepileptisk läkemedelsbehandling med fenobarbital bör utvärderas för varje enskilt fall och beror på antal, frekvens, varaktighet och svårighetsgrad av krampanfallen hos hundar. Tidig behandling är motiverad eftersom upprepade anfall kan leda till att fler fokusområden för anfall tillkommer.

Terapeutiska serumkoncentrationer av fenobarbital bör övervakas för att möjliggöra användning av lägsta effektiva dos. Metaboliseringen av fenobarbital varierar i hög grad från individ till individ. På grund av autoinduktion av hepatiska mikrosomala enzymer (se avsnitt 4.3 Farmakokinetik) kan ökande dosstegringar vara nödvändiga över tid för att bibehålla samma serumkoncentration.

En del hundar blir fria från epileptiska anfall vid behandling med läkemedlet, en del hundar visar endast en minskning av anfallen och en del hundar svarar inte på behandling med det här läkemedlet.

### 3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Försiktighet ska iakttas hos djur med nedsatt lever- och/eller njurfunktion, hypovolemi, anemi och hjärt- eller andningsfunktionsstörningar.

Det rekommenderas att patientens kliniska patologi (hematologi och klinisk kemi, inklusive leverfunktion och sköldkörtelfunktion) utvärderas innan behandlingen påbörjas och följs upp 2-3 veckor efter påbörjad behandling och därefter var 4-6:e månad.

Risken för hepatotoxiska biverkningar kan minskas eller fördröjas med hjälp av en effektiv dos som är så låg som möjligt.

Vid misstanke om levertoxicitet rekommenderas ett leverfunktionstest. Vid akut leversvikt eller kronisk levercellskada ska fenobarbital sättas ut och ersättas med en annan typ av antiepileptisk behandling.

Utsättning av fenobarbital eller övergång till eller från annan typ av antiepileptisk behandling ska göras gradvis för att undvika att påskynda en ökning av anfallsfrekvensen.

Hos stabiliserade epileptiska patienter bör försiktighet iakttas vid byte mellan fenobarbitala formuleringar.

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Fenobarbital kan orsaka allvarliga effekter såsom sedering, desorientering, ataxi och nystagmus. Oavsiktligt intag kan vara dödligt för barn. För att undvika oavsiktlig förtäring ska man vara ytterst noga för att se till att barn inte kommer i kontakt med de filmdragerade tablettorna. Tablettorna ska förvaras på ett säkert sätt för att hålla dem utom räckhåll för barn. Förvara tablettorna i originalförpackningen före användning.

Vid oavsiktlig förtäring ska du omedelbart uppsöka läkare och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

### 3.6 Biverkningar

Hundar:

Mycket vanliga	polyfagi <sup>1</sup> , polydipsi <sup>1</sup> , letargi <sup>1</sup> ,
----------------	---

(fler än 1 av 10 behandlade djur):	polyuri, sedation <sup>1</sup> , ataxi <sup>1</sup> , förhöjda leverenzym <sup>2</sup> .
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	hyperexcitation <sup>3</sup> .
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	bloddyskrasi (t.ex. anemi och/eller trombocytopeni och/eller neutropeni) <sup>4</sup> , hypoalbuminemi <sup>4</sup> , förhöjda serumlipider, dyskinesi <sup>4</sup> , oro <sup>4</sup> , levertoxicitet <sup>5</sup> , pankreatit.
Obestämd frekvens (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga uppgifter)	diarré, kräkningar dermatit <sup>6</sup> , lågt tyroxin (T4) <sup>7</sup> .

<sup>1</sup> Dessa effekter är vanligtvis övergående (10–21 dagar) och försvinner vid fortsatt medicinering.

<sup>2</sup> Dessa kan vara förknippade med icke-patologiska förändringar men kan också representera hepatotoxicitet.

<sup>3</sup> Observeras särskilt när behandlingen inleds. Eftersom denna hyperexcitation inte är kopplad till överdosering behövs ingen minskning av dosen.

<sup>4</sup> Kan reverseras med minskning av dosen eller utsättning av fenobarbitalbehandlingen.

<sup>5</sup> Associerat med långvarig användning av fenobarbital och höga terapeutiska doser (> 20 mg/kg/day) eller höga serumkoncentrationer (≥ 35 µg/ml). Eventuella förändringar är reversibla efter utsättning av läkemedlet om de upptäcks tidigt i sjukdomsförloppet.

<sup>6</sup> Ytlig nekrotisk dermatit som ingår i överkänslighetssyndromet mot antikonvulsiva medel (AHS).

<sup>7</sup> Lägre serumnivåer av totalt T4 eller fritt T4 är inte nödvändigtvis en indikation på hypotyreos. Behandling med sköldkörtelhormonersättning ska endast påbörjas om det finns kliniska tecken på sjukdomen.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller dennes lokala företrädare eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

### 3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation hos hund.

#### Dräktighet:

Laboratoriestudier har visat att fenobarbital passerar placenta hos djur och människor.

Laboratoriestudier på djur har visat belägg för teratogena effekter och effekter på utvecklingen.

Fenobarbital har en effekt under fosterutvecklingen, i synnerhet vad gäller permanenta förändringar som rör den neurologiska och sexuella utvecklingen.

Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Risken för att läkemedlet kan orsaka en ökning av antalet medfödda missbildningar måste vägas mot risken med att avbryta behandlingen under dräktigheten.

#### Laktation:

Studier på laboratoriedjur och människor har visat att fenobarbital utsöndras i mjölk. Valpar ska övervakas noggrant med avseende på farmakologiska effekter, t.ex. sederig. Om

somnolens/sederande effekter (som kan störa diandet) uppträder hos nyfödda valpar som diar ska en artificiell matningsmetod väljas.

Använd endast i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

### 3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenobarbital inducerar både plasmaproteiner såsom såsom  $\alpha$ 1-syra glykoprotein och hepatiska mikrosomala cytokrom P450-enzym (CYP), vilket kan leda till läkemedelsinteraktioner. Därför ska farmakokinetiken och doserna av samtidigt administrerade läkemedel ägnas särskild uppmärksamhet.

Induktionen av plasmaproteiner resulterar i en ökad bindning till plasmaproteiner och därmed en lägre obunden fraktion av substans i plasma. Induktionen av CYP-enzym kan resultera i en högre metabolisering av substanser som metaboliseras av dessa enzymer och därmed en lägre koncentration av substanser i plasma, vilket även innefattar fenobarbital.

Den terapeutiska effekten av bensodiazepiner, t.ex. diazepam, kan vara nedsatt hos djur som får långtidsbehandling med fenobarbital. Detta är särskilt viktigt i fall av *status epilepticus* hos djur som får långtidsbehandling med fenobarbital.

Plasmakoncentrationerna och därmed de terapeutiska effekterna av andra antiepileptika, såsom levetiracetam och zonisamid, kan minskas när de ges tillsammans med fenobarbital.

Fenobarbital är synergistiskt med andra GABA-medel såsom bromid.

Eftersom fenobarbital delvis metaboliseras av CYP-enzym kan substanser som hämmar CYP-enzymaktivitet orsaka en ökad plasmakoncentration av fenobarbital. Flera substanser har identifierats som CYP-hämmare hos människor och vid laboriestudier på djur och/eller vid *in-vitro*-studier. Den kliniska effekten av dessa interaktioner anses vara låg när dessa substanser används i terapeutiska doser, men möjliga interaktioner kan inte uteslutas helt. Exempel på sådana substanser är: ketokonazol, griseofulvin, kloramfenikol,  $\alpha$ 2-agonister såsom medetomidin och xylazin, atipamezol, propofol.

### 3.9 Administreringsvägar och dosering

Oral administrering.

Den rekommenderade startdosen är 2,5 mg fenobarbital per kg kroppsvikt som administreras två gånger dagligen var 12:e timme.

För att säkerställa en korrekt startdos bör kroppsvikten fastställas så exakt som möjligt.

Tabletterna måste ges vid samma tidpunkt varje dag för att uppnå en effektiv behandling.

Steady state-koncentrationer i serum uppnås inte förrän 1-2 veckor efter det att behandlingen inletts, och därför kan den initiala effekten av läkemedlet variera och doserna bör inte ökas under denna tid.

Eventuella justeringar av startdosen görs bäst på grundval av klinisk effekt, blodkoncentrationer av fenobarbital och förekomsten av biverkningar.

Det är av grundläggande vikt att mäta fenobarbitalkoncentrationerna i serum för att ge lämplig behandling. Tiden för att nå steady state (1-2 veckor) och ökad metabolisering på grund av autoinduktion (6 veckor) bör beaktas när en plan för övervakning av serumkoncentrationen utformas. Terapeutiskt effektiva fenobarbitalkoncentrationer anses vara från 15 till 40  $\mu$ g/ml, men hos de flesta hundar krävs en fenobarbitalkoncentration i serum mellan 25-30  $\mu$ g/ml för optimal anfallskontroll. På grund av skillnader i utsöndringen av fenobarbital och skillnader i känslighet kan den effektiva dosen variera avsevärt mellan olika patienter (från 1 mg till 15 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen). Vid otillräcklig terapeutisk effekt kan dosen ökas i steg om 20 % åt gången, med åtföljande övervakning av fenobarbitalkoncentrationerna i serum.

På grund av autoinduktion av hepatiska mikrosomala enzymer kan halveringstiden för fenobarbital hos vissa hundar bli kortare än 20 timmar. I sådana fall kan ett doseringsintervall på 8 timmar övervägas för att minimera terapeutiskt relevanta fluktuationer i serumkoncentrationerna.

Om anfällen inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt och om den maximala koncentrationen är cirka 40 µg/ml bör diagnosen omprövas och/eller ett andra antiepileptiskt läkemedel läggs till i behandlingsprotokollet.

Plasmakoncentrationer ska alltid tolkas i samband med observerad respons på behandlingen och en fullständig klinisk bedömning, inklusive övervakning av tecken på toxiska effekter hos varje djur.

Observera att denna doseringstabell är avsedd som en vägledning för ordination av läkemedlet med den rekommenderade startdosen för varje administrering: 2,5 mg/kg. Det anger antal och typ av tabletter som krävs för att administrera 2,5 mg fenobarbital per kg kroppsvikt per administrering.

Kroppsvikt	Phenocoat Vet 5 mg		Phenocoat Vet 12,5 mg	Phenocoat Vet 25 mg		Phenocoat Vet 50 mg
2 kg	○					
4 kg	○ ○					
5 kg			○			
7 kg	○	OCH	○			
10 kg				○		
20 kg						○
30 kg				○	OCH	○
40 kg						○ ○
50 kg				○	OCH	○ ○
60 kg						○ ○ ○

En lämplig kombination av tablettstorlekar bör väljas för att administrera den optimala dosen för varje hund.

### 3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Symptomen på överdosering är:

- nedsatt funktion för det centrala nervsystemet som kan yttra sig genom tecken som sträcker sig från sömn till koma
- andningssvårigheter
- hjärt- och kärlpåverkan, hypotoni och chock som leder till njursvikt och död.

I händelse av överdosering ska det intagna läkemedlet avlägsnas från magen och andningsstöd och kardiovaskulärt stöd ges vid behov.

Det primära målet med behandling är därefter intensiv symtomatisk och stödjande behandling med särskild uppmärksamhet på att upprätthålla kardiovaskulär funktion, andnings- och njurfunktion samt att bibehålla elektrolytbalansen.

Det finns inget specifikt motgift, men clearance av fenobarbital kan ökas genom hemodialys eller peritonealdialys.

### 3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

### 3.12 Karenstider

Ej relevant.

## 4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

#### **4.1 ATCvet-kod: QN03AA02.**

#### **4.2 Farmakodynamik**

Fenobarbital är en fenyobarbiturat med antiepileptisk effekt. Fenobarbital verkar på central nivå och påverkar systemet för den hämmande signalsubstansen gammaaminosmörtsyra (GABA). Det har visats att Fenobarbital kan hämma spridningen av anfallsaktivitet och höja anfallströskeln genom att binda till GABA<sub>A</sub>-receptorn, vilket både direkt aktiverar GABA-receptorstyrda kloridkanaler och ökar GABA:s affinitet för sin egen receptor genom alloster reglering.

Andra föreslagna mekanismer är interaktion med glutamatreceptorer för att minska neuronala excitatoriska postsynaptiska strömmar och hämning av spänningsstyrda kalciumkanaler.

#### **4.3 Farmakokinetik**

Efter oral administrering till hundar sker absorptionen av fenobarbital ganska snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 2 till 5 timmar. Biotillgängligheten är mellan 86 och 96 %. Hos hundar noterades en skillnad på cirka 10 % i absorption mellan administrering på fastande mage och tillsammans med mat, vilket tyder på att en mindre mängd av läkemedlet hade absorberats när det gavs tillsammans med mat.

Distributionsvolymen är ~700 ml/kg. Plasmaproteinbindningen är mellan 45 och 60 % beroende på läkemedelskoncentrationen i plasma. Fenobarbital passerar blod-hjärnbarriären. Förhållandet mellan koncentrationerna i cerebrospinalvätska och i total plasma är nästan lika med den fria fraktionen av läkemedlet i plasma.

Hos hundar metaboliseras fenobarbital främst via mikrosomala leverenzym, även om upp till 25 % av det oförändrade läkemedlet elimineras genom pH-beroende renal utsöndring.

Fenobarbital har en långsam eliminationshastighet. Halveringstiden för eliminering varierar avsevärt mellan olika djur och kan vara från 37 till 99 timmar. Steady-state-koncentrationer uppnås inte förrän efter 1 eller 2 veckors behandling med konstanta dagliga doser.

Fenobarbital är en potent inducerare av hepatiska mikrosomala cytokrom P450-enzym (CYP450) Efter långvarig behandling med fenobarbital kan fenobarbital därför inducera sin egen metabolisering vilket leder till ökad total clearance i kroppen och kortare halveringstid för eliminering.

### **5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

#### **5.1 Viktiga inkompatibiliteter**

Ej relevant.

#### **5.2 Hållbarhet**

Hållbarhet i öppnad förpackning: 30 månader.

#### **5.3 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)**

Blisterförpackning av PVDC/PE/PVC-PVC/aluminium/papper som innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Pappkartongen innehåller 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 eller 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen**

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

#### **6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Alfasan Nederland B.V.

#### **7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42981

#### **8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: {DD/MM/YYYY}

#### **9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

26/03/2025

#### **10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET**

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).