ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Pexion 100 mg compresse per cani

Pexion 400 mg compresse per cani

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Imepitoina 100 mg

Imepitoina 400 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore bianco, oblunghe, con linea di incisione e logo "I 01" (100 mg) o "I 02" (400 mg) impresso su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Per la riduzione della frequenza degli attacchi epilettici generalizzati dovuti ad epilessia idiopatica nei cani, da utilizzare dopo attenta valutazione delle alternative terapeutiche.

Per la riduzione dell'ansia e della paura associate alla fobia del rumore nei cani.

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare nei cani con funzionalità epatica gravemente compromessa o affetti da gravi patologie renali o cardiovascolari.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Epilessia idiopatica

La risposta farmacologica al trattamento con imepitoina può variare e l'efficacia può non essere completa. Durante il trattamento, alcuni cani non avranno attacchi epilettici, in altri cani si osserverà una riduzione del numero di attacchi, mentre altri saranno non responsivi. Per questo motivo, deve essere fatta un'attenta considerazione prima di decidere di passare ad imepitoina un cane stabilizzato con un diverso trattamento. Nei cani non responsivi, si può osservare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici. Se gli attacchi epilettici non dovessero essere adeguatamente controllati, devono essere considerate ulteriori misure diagnostiche e un altro trattamento antiepilettico. Quando si rende necessario dal punto di vista medico il passaggio tra diverse terapie antiepilettiche, questo deve essere fatto gradualmente e sotto un'appropriata supervisione clinica.

L'efficacia del medicinale veterinario nei cani con status epilepticus ed epilessia a grappolo non è stata

verificata. Pertanto l'imepitoina non deve essere usata come trattamento primario nei cani con epilessia a grappolo e status epilepticus.

Non è stata osservata nessuna perdita di efficacia anticonvulsivante (sviluppo di tolleranza) durante il trattamento continuo di 4 settimane in studi sperimentali della durata di 4 settimane.

Dai limitati studi disponibili non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia di imepitoina come terapia aggiuntiva a fenobarbital, bromuro di potassio e/o levetiracetam (vedere paragrafo 4.8).

Fobia del rumore

L'efficacia nella riduzione dell'ansia e della paura associate alla fobia del rumore non è stata valutata nei cani di età inferiore ai 12 mesi.

Nei cani con fobia del rumore possono essere necessari fino a 2 giorni di pre-trattamento per raggiungere l'efficacia ansiolitica ottimale. Vedere paragrafo 4.9 (posologia e via di somministrazione).

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

La sicurezza del medicinale veterinario non è stata valutata in cani di taglia inferiore a 2 kg o in cani con condizioni che possono portare a problemi di sicurezza, come malattia renale, epatica, cardiaca, gastrointestinale o di altro tipo.

I farmaci ansiolitici che agiscono sul sito del recettore delle benzodiazepine, come l'imepitoina, possono portare alla disinibizione dei comportamenti associati alla paura. Il prodotto può quindi determinare un aumento o una diminuzione dei livelli di aggressività.

Nei cani con problemi di aggressione pregressi, deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima del trattamento. Questa valutazione può tenere in considerazione fattori incitanti o situazioni associati a precedenti episodi di aggressione. In questi casi, prima di iniziare il trattamento, deve essere presa in considerazione la terapia comportamentale o ci si deve rivolgere ad uno specialista del comportamento. In questi cani devono essere adottate misure aggiuntive in modo appropriato per attenuare il rischio di problemi di aggressione prima dell'inizio del trattamento.

Lievi segni di tipo comportamentale o muscolare possono essere osservati nei cani a seguito dell'improvvisa sospensione del trattamento con imepitoina.

L'indicazione per il trattamento della fobia del rumore si basa su uno studio pivot di campo che ha esaminato un ciclo di trattamento della durata di 3 giorni per il fattore rumore associato ai fuochi d'artificio. Periodi di trattamento più lunghi per la fobia del rumore devono essere valutati dal veterinario in base al rapporto rischio-beneficio. Si deve prendere in considerazione un programma di modifica del comportamento.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

L'ingestione di questo prodotto può causare vertigini, letargia e nausea. In caso di ingestione accidentale specialmente da parte di un bambino, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Al fine di prevenire l'ingestione accidentale delle compresse, il tappo del flacone deve essere richiuso immediatamente dopo aver prelevato il numero di compresse necessarie per una somministrazione.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Epilessia idiopatica

Negli studi preclinici e clinici per l'indicazione dell'epilessia sono state osservate le seguenti reazioni avverse lievi e generalmente transitorie in ordine decrescente di frequenza: atassia, emesi, polifagia

all'inizio del trattamento, sonnolenza (molto comune); iperattività, apatia, polidipsia, diarrea, disorientamento, anoressia, ipersalivazione, poliuria (comune); prollasso della membrana nittitante e diminuzione della vista (segnalazioni isolate).

Nei cani epilettici, l'aggressività è stata riportata non comunemente, e l'aumentata sensibilità al suono e l'ansia sono state riportate raramente sul campo. Questi segni sono potenzialmente correlati al trattamento. Possono anche essere presenti durante il periodo pre-ictale o post-ictale o come modifiche del comportamento che si verificano come parte della malattia stessa.

Un lieve aumento dei livelli della creatinina, dell'urea e del colesterolo plasmatici è stato osservato nei cani trattati con imepitoina; tuttavia questi aumenti generalmente non erano al di fuori dei normali intervalli di riferimento e non erano associati ad osservazioni o eventi clinicamente significativi.

Fobia del rumore

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi preclinici e clinici condotti per supportare l'indicazione della fobia del rumore: atassia, aumento dell'appetito, letargia (molto comune); emesi, aggressività (vedere paragrafo 4.5) (comune); iperattività, sonnolenza, ipersalivazione (non comune). La maggior parte degli eventi sono transitori e si risolvono durante o subito dopo la fine del trattamento.

L'atassia transitoria è stata riportata molto comunemente durante uno studio clinico per la fobia del rumore e si è verificata all'inizio del trattamento. In più della metà dei cani che hanno manifestato atassia durante questo studio clinico, i segni si sono risolti spontaneamente entro 24 ore nonostante il proseguimento del trattamento e nella metà dei cani rimanenti entro 48 ore.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

L'uso del medicinale veterinario non è raccomandato nei cani da riproduzione di sesso maschile e nei cani di sesso femminile durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.10).

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Il prodotto è stato utilizzato in associazione con fenobarbital, bromuro di potassio e/o in un piccolo numero di casi con levetiracetam e non è stata osservata nessuna interazione clinica nociva (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Posologia e via di somministrazione

Epilessia idiopatica

Somministrazione per via orale a dosi comprese fra 10 mg e 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Ciascuna compressa può essere divisa a metà per un dosaggio appropriato a seconda del peso corporeo del singolo cane. La metà restante della compressa deve essere utilizzata per la dose successiva.

La dose necessaria varia da cane a cane e dipende dalla gravità del disturbo.

La dose iniziale raccomandata di imepitoina è di 10 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno.

Iniziare la terapia facendo riferimento al peso corporeo in kg e alla tabella di dosaggio. Se il numero degli attacchi epilettici non viene adeguatamente ridotto dopo un periodo minimo di 1 settimana di trattamento alla dose utilizzata, il medico veterinario deve valutare di nuovo il cane. Presumendo che

il medicinale veterinario sia ben tollerato dal cane, è possibile aumentare la dose con incrementi dal 50 al 100% fino ad un dosaggio massimo di 30 mg per kg di peso corporeo somministrato due volte al giorno.

La biodisponibilità è maggiore quando somministrato a cani a digiuno. L'orario di somministrazione delle compresse deve essere regolato in relazione all'assunzione del pasto.

Numero di compresse (da somministrare due volte al giorno) per l'avvio del trattamento dell'epilessia:

Dose: 10 mg/kg due volte al giorno	Numero di compresse per somministrazione	
	Peso corporeo (kg)	Compressa da 100 mg
5	½	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 ½	
15,1 – 20		½
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 ½
Oltre 60		2

Fobia del rumore

Somministrazione per via orale di una dose di 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore.

Ciascuna compressa può essere divisa a metà per un dosaggio appropriato a seconda del peso corporeo del singolo cane.

Iniziare la terapia 2 giorni prima del giorno dell'evento rumoroso atteso e continuarla durante l'evento rumoroso, facendo riferimento al peso corporeo in kg e alla tabella di dosaggio sotto riportata.

La biodisponibilità è maggiore quando somministrato a cani a digiuno. L'orario di somministrazione delle compresse deve essere regolato in relazione all'assunzione del pasto.

Numero di compresse (da somministrare due volte al giorno) per il trattamento della fobia del rumore:

Dose: 30 mg/kg due volte al giorno	Numero di compresse per somministrazione	
	Peso corporeo (kg)	Compressa da 100 mg
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 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

In caso di sovradosaggio ripetuto con una dose fino a 5 volte la dose massima raccomandata di 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo, sono stati osservati effetti a carico del sistema nervoso centrale (SNC), effetti a carico del tratto gastrointestinale e un prolungamento reversibile dell'intervallo QT. A tali dosi, i sintomi di solito non rappresentano una minaccia per la vita dell'animale e generalmente si risolvono nel giro di 24 ore se si somministra un trattamento sintomatico.

Questi effetti a carico del SNC possono comprendere perdita del riflesso di raddrizzamento, diminuzione dell'attività, chiusura delle palpebre, lacrimazione, secchezza degli occhi e nistagmo.

A 5 volte la dose raccomandata può essere rilevata una diminuzione del peso corporeo.

In cani di sesso maschile a cui è stata somministrata 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata, sono state osservate atrofia diffusa dei tubuli seminiferi nei testicoli e associata diminuzione della conta spermatica.

Vedere anche paragrafo 4.7.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antiepilettici, Altri antiepilettici, imepitoina
Codice ATCvet: QN03AX90

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Imepitoina è una sostanza ad azione centrale con proprietà ansiolitiche ed antiepilettiche che attraversa la barriera ematoencefalica senza il coinvolgimento del trasporto attivo o della clearance attiva, producendo così un immediato equilibrio tra plasma e cervello. Qui agisce come agonista parziale con bassa affinità per il recettore delle benzodiazepine.

L'effetto ansiolitico di imepitoina è mediato attraverso il recettore GABA_A. Imepitoina inibisce anche le crisi epilettiche attraverso un potenziamento degli effetti inibitori mediati dal recettore GABA_A sui neuroni ed inoltre imepitoina ha un blando effetto bloccante sul canale del calcio, che può contribuire alle sue proprietà anticonvulsivanti.

Studi clinici sull'epilessia

In una sperimentazione europea sul campo che ha paragonato l'efficacia dell'imepitoina a quella del fenobarbital in 226 cani con epilessia idiopatica di nuova diagnosi, il 45% dei casi del gruppo trattato con imepitoina e il 20% dei casi del gruppo trattato con fenobarbital sono stati esclusi dall'analisi dell'efficacia per ragioni che comprendevano la mancanza di risposta al trattamento. Nei cani rimanenti (64 cani per Pexion e 88 cani per fenobarbital), sono stati osservati i seguenti risultati clinici: dopo 20 settimane di trattamento la frequenza media degli attacchi epilettici generalizzati è stata ridotta da 2,3 attacchi al mese nel gruppo trattato con imepitoina e da 2,4 attacchi al mese nel gruppo trattato con fenobarbital a 1,1 attacchi al mese in entrambi i gruppi. La differenza nella frequenza degli attacchi epilettici al mese dopo il trattamento tra il gruppo trattato con imepitoina e il gruppo trattato con fenobarbital (corretta per la differenza al basale) era di 0,004, 95% I.C. [-0,928, 0,935]. Durante la fase di valutazione di 12 settimane, la proporzione di cani liberi da attacchi epilettici generalizzati era del 47% (30 cani) nel gruppo trattato con imepitoina e del 58% (51 cani) nel gruppo trattato con fenobarbital.

La sicurezza di entrambi i trattamenti è stata valutata sulla totalità dei dati di analisi (o insieme dei dati

di sicurezza, cioè 116 animali nel gruppo trattato con imepitoina e 110 animali nel gruppo trattato con fenobarbital). Dosi crescenti di fenobarbital sono state associate a livelli crescenti degli enzimi epatici ALT, AP, AST, GGT e GLDH. In confronto nessuno dei cinque enzimi è aumentato con dosi crescenti di imepitoina. Un lieve aumento nei valori di creatinina rispetto al basale è stato osservato nei cani trattati con imepitoina. Tuttavia, il limite superiore dell'intervallo di confidenza della creatinina è rimasto all'interno dell'intervallo di riferimento in tutte le visite. In aggiunta, è stato notato un minor numero di eventi avversi di poliuria (10% contro 19% dei cani), polidipsia (14% contro 23%) e sedazione marcata (14% contro 25%), confrontando imepitoina con fenobarbital. Si prega di vedere il paragrafo 4.6 dell'RCP per ulteriori dettagli sulle reazioni avverse.

In una sperimentazione sul campo negli Stati Uniti che ha confrontato l'efficacia di imepitoina a una dose fissa di 30 mg/kg due volte al giorno con un placebo in 151 cani con epilessia idiopatica durante un periodo di trattamento di 84 giorni, la percentuale di cani liberi da attacchi epilettici generalizzati è stata del 21% (21 cani su 99; 95% I.C. [0,131; 0,293]) nel gruppo trattato con imepitoina e del 8% (4 cani su 52; 95% I.C. [0,004; 0,149]) nel gruppo trattato con placebo. Il 25% dei cani non ha risposto al trattamento con imepitoina (frequenza di attacchi epilettici uguale o maggiore).

Studio clinico sulla fobia del rumore

In uno studio di campo controllato con placebo con una durata di trattamento di 3 giorni, l'efficacia di imepitoina è stata studiata in cani con diagnosi di fobia del rumore durante i tradizionali fuochi d'artificio di Capodanno. Per l'analisi di efficacia, 226 cani (104 imepitoina, 122 placebo) sono stati ammessi (almeno una dose di terapia e dati per la valutazione degli endpoint co-primari) e sono stati osservati i seguenti risultati per i due endpoint co-primari:

1. il proprietario ha valutato l'effetto complessivo del trattamento in studio (sulla base dei segni durante un evento rumoroso a confronto con i segni durante un precedente evento(i) rumoroso senza trattamento): le probabilità cumulative di un effetto buono o eccellente sono state significativamente maggiori nel gruppo trattato con imepitoina rispetto al gruppo trattato con placebo (Odds Ratio = 4,689; $p < 0,0001$, 95% I.C. [2,79; 7,89]).
2. misura riportata dal proprietario dei sintomi di ansia del proprio cane (sulla base della Lincoln Sound Sensitivity Scale) durante un evento rumoroso: i punteggi totali hanno mostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento che favorisce l'azione di imepitoina sull'ansia con una differenza nel punteggio tra imepitoina e placebo di -6,1; $p < 0,0001$, 95% I.C. [-8,6; -3,6].

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Assorbimento

Studi di farmacocinetica indicano che imepitoina è ben assorbita (> 92%) dopo somministrazione orale e che non ha un pronunciato effetto di primo passaggio. Dopo somministrazione orale di imepitoina compresse alla dose di 30 mg/kg a digiuno, le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte rapidamente, con un T_{max} di circa 2 ore e una C_{max} di circa 18 µg/ml. La somministrazione di imepitoina compresse insieme al cibo riduce la AUC del 30%, ma non produce alcuna variazione significativa del T_{max} e della C_{max} . Non si verificano differenze sesso-specifiche.

Distribuzione

È stata osservata linearità della dose in tutto l'intervallo di dosaggio terapeutico di imepitoina. Imepitoina ha un volume di distribuzione relativamente elevato (579 - 1548 ml/kg). Nei cani, imepitoina presenta un basso legame con le proteine plasmatiche *in vivo* (da 60 a 70%). Pertanto non è attesa alcuna interazione con composti ad elevato legame proteico. Una volta raggiunto lo stato stazionario, non si verifica accumulo di imepitoina nel plasma in seguito a somministrazioni ripetute.

Metabolismo

Imepitoina viene metabolizzata ampiamente prima dell'eliminazione. Il profilo dei metaboliti nelle urine e nelle feci ha rivelato quattro metaboliti inattivi principali, che si formano per modificazione ossidativa.

Eliminazione

Imepitoina viene eliminata dal sangue rapidamente (Cl = da 260 a 568 ml/ora/kg), con un'emivita di eliminazione di circa 1,5-2 ore. La maggior parte di imepitoina e dei suoi metaboliti viene escreta per via fecale piuttosto che per via urinaria, per cui non si prevede alcuna modificazione rilevante della farmacocinetica e nessun accumulo nei cani con insufficienza renale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Magnesio stearato
Sodio amido glicolato

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Confezioni di flaconi di polietilene ad alta densità contenenti ciascuno 30, 100 o 250 compresse con chiusura a prova di bambino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
GERMANIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/12/147/001 100 compresse (100 mg)
EU/2/12/147/002 250 compresse (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/004 250 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/005 30 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/006 30 compresse (100 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25/02/2013

Data dell'ultimo rinnovo: 21/11/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

55216 Ingelheim/Rhein

GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone da 30, 100 e 250 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Pexion 100 mg compresse per cani
Pexion 400 mg compresse per cani
imepitoina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Imepitoina 100 mg
Imepitoina 400 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. CONFEZIONI

30 compresse
100 compresse
250 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.
Uso orale.

8. TEMPO(I) DI ATTESA**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

10. DATA DI SCADENZA

Scad. {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI**

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
GERMANIA

16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/12/147/001 100 compresse (100 mg)
EU/2/12/147/002 250 compresse (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/004 250 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/005 30 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/006 30 compresse (100 mg)

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone da 100 compresse (400 mg) e 250 compresse (100 e 400 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Pexion 100 mg compresse per cani
Pexion 400 mg compresse per cani
imepitoina

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Imepitoina 100 mg
Imepitoina 400 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. CONFEZIONI

100 compresse
250 compresse

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.
Uso orale.

8. TEMPO(I) DI ATTESA**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

10. DATA DI SCADENZA

Scad. {mese/anno}

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario.

14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
GERMANIA

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/12/147/002 250 compresse (100 mg)
EU/2/12/147/003 100 compresse (400 mg)
EU/2/12/147/004 250 compresse (400 mg)

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flacone da 30 compresse (100 e 400 mg) e 100 compresse (100 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Pexion 100 mg compresse per cani
Pexion 400 mg compresse per cani
imepitoina

2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Imepitoina 100 mg
Imepitoina 400 mg

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

30 compresse
100 compresse

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

5. TEMPO(I) DI ATTESA

6. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

7. DATA DI SCADENZA

Scad. {mese/anno}

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

**FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:
Pexion 100 mg compresse per cani
Pexion 400 mg compresse per cani**

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
GERMANIA

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Pexion 100 mg compresse per cani
Pexion 400 mg compresse per cani
imepitoina

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Compresse di colore bianco, oblunghe, con linea di incisione e logo "I 01" (100 mg) o "I 02" (400 mg) impresso su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Una compressa contiene:

Imepitoina 100 mg
Imepitoina 400 mg

4. INDICAZIONE(I)

Per la riduzione della frequenza degli attacchi epilettici generalizzati dovuti ad epilessia idiopatica nei cani, da utilizzare dopo attenta valutazione delle alternative terapeutiche.

Per la riduzione dell'ansia e della paura associate alla fobia del rumore nei cani.

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Non usare nei cani con funzionalità epatica gravemente compromessa o affetti da gravi patologie renali o cardiovascolari.

6. REAZIONI AVVERSE

Epilessia idiopatica

Negli studi preclinici e clinici per l'indicazione dell'epilessia sono state osservate le seguenti reazioni avverse lievi e generalmente transitorie in ordine decrescente di frequenza: atassia (perdita di coordinazione), emesi (vomito), polifagia (aumento dell'appetito) all'inizio del trattamento, sonnolenza (torpore) (molto comune); iperattività (essere molto più attivo del solito), apatia, polidipsia (aumento della sete), diarrea, disorientamento, anoressia (perdita di appetito), ipersalivazione (aumento della produzione di saliva), poliuria (aumento della produzione di urina) (comune); prolasso della membrana nittitante (visibilità della terza palpebra) e diminuzione della vista (segnalazioni

isolate).

Nei cani epilettici, l'aggressività è stata riportata non comunemente, e l'aumentata sensibilità al suono e l'ansia sono state riportate raramente sul campo. Questi segni sono potenzialmente correlati al trattamento. Possono anche essere presenti durante il periodo pre-ictale o post-ictale o come modifiche del comportamento che si verificano come parte della malattia stessa.

Un lieve aumento dei livelli della creatinina, dell'urea e del colesterolo plasmatici è stato osservato nei cani trattati con imepitoina; tuttavia questi aumenti generalmente non erano al di fuori dei normali intervalli di riferimento e non erano associati ad osservazioni o eventi clinicamente significativi.

Fobia del rumore

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi preclinici e clinici condotti per supportare l'indicazione della fobia del rumore: atassia (perdita di coordinazione), aumento dell'appetito, letargia (molto comune); emesi (vomito), aggressività (vedere paragrafo "Avvertenze speciali") (comune); iperattività, sonnolenza (torpore), ipersalivazione (non comune). La maggior parte degli eventi sono transitori e si risolvono durante o subito dopo la fine del trattamento.

L'atassia transitoria è stata riportata molto comunemente durante uno studio clinico per la fobia del rumore e si è verificata all'inizio del trattamento. In più della metà dei cani che hanno manifestato atassia durante questo studio clinico, i segni si sono risolti spontaneamente entro 24 ore nonostante il proseguimento del trattamento e nella metà dei cani rimanenti entro 48 ore.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Epilessia idiopatica

Somministrazione per via orale a dosi comprese fra 10 mg e 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore. Ciascuna compressa può essere divisa a metà per un dosaggio appropriato a seconda del peso corporeo del singolo cane. La metà restante della compressa deve essere utilizzata per la dose successiva.

La dose necessaria varia da cane a cane e dipende dalla gravità del disturbo.

La dose iniziale raccomandata di imepitoina è di 10 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno.

Iniziare la terapia facendo riferimento al peso corporeo in kg e alla tabella di dosaggio. Se il numero degli attacchi epilettici non viene adeguatamente ridotto dopo un periodo minimo di 1 settimana di trattamento alla dose utilizzata, il medico veterinario deve valutare di nuovo il cane. Presumendo che il medicinale veterinario sia ben tollerato dal cane, è possibile aumentare la dose con incrementi dal 50 al 100% fino ad un dosaggio massimo di 30 mg per kg di peso corporeo somministrato due volte al

giorno.

La biodisponibilità è maggiore quando somministrato a cani a digiuno. L'orario di somministrazione delle compresse deve essere regolato in relazione all'assunzione del pasto.

Numero di compresse (da somministrare due volte al giorno) per l'avvio del trattamento dell'epilessia:

Dose: 10 mg/kg due volte al giorno	Numero di compresse per somministrazione	
Peso corporeo (kg)	Compresa da 100 mg	Compresa da 400 mg
5	½	
5,1–10	1	
10,1–15	1 ½	
15,1–20		½
20,1–40		1
40,1–60		1 ½
Oltre 60		2

Fobia del rumore

Somministrazione per via orale di una dose di 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo due volte al giorno, a distanza di circa 12 ore.

Ciascuna compressa può essere divisa a metà per un dosaggio appropriato a seconda del peso corporeo del singolo cane.

Iniziare la terapia 2 giorni prima del giorno dell'evento rumoroso atteso e continuarla durante l'evento rumoroso, facendo riferimento al peso corporeo in kg e alla tabella di dosaggio sotto riportata.

La biodisponibilità è maggiore quando somministrato a cani a digiuno. L'orario di somministrazione delle compresse deve essere regolato in relazione all'assunzione del pasto.

Numero di compresse (da somministrare due volte al giorno) per il trattamento della fobia del rumore:

Dose: 30 mg/kg due volte al giorno	Numero di compresse per somministrazione	
Peso corporeo (kg)	Compresa da 100 mg	Compresa da 400 mg
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

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Ciascuna compressa può essere divisa a metà per un dosaggio accurato a seconda del peso corporeo del singolo cane.

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad.

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Epilessia idiopatica

A causa della natura dell'epilessia, la risposta farmacologica al trattamento può variare. Alcuni cani non avranno attacchi epilettici, in altri cani si osserverà una riduzione del numero di attacchi, mentre altri saranno non responsivi. Per questo motivo, deve essere fatta un'attenta considerazione prima di decidere di passare ad imepitoina un cane stabilizzato con un diverso trattamento. Nei cani non responsivi, si può osservare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici. Se gli attacchi epilettici non dovessero essere adeguatamente controllati, devono essere considerate ulteriori misure diagnostiche e un altro trattamento antiepilettico. Quando si rende necessario dal punto di vista medico il passaggio tra diverse terapie antiepilettiche, questo deve essere fatto gradualmente e sotto un'appropriata supervisione clinica.

L'efficacia del medicinale veterinario nei cani con status epilepticus ed epilessia a grappolo non è stata verificata. Pertanto l'imepitoina non deve essere usata come trattamento primario nei cani con epilessia a grappolo e status epilepticus.

Non è stata osservata nessuna perdita di efficacia anticonvulsivante (sviluppo di tolleranza) durante il trattamento continuo di 4 settimane in studi sperimentali della durata di 4 settimane.

Dai limitati studi disponibili non si possono trarre conclusioni definitive sull'efficacia di imepitoina come terapia aggiuntiva a fenobarbital, bromuro di potassio e/o levetiracetam (vedere paragrafo "Interazioni").

Fobia del rumore

L'efficacia nella riduzione dell'ansia e della paura associate alla fobia del rumore non è stata valutata nei cani di età inferiore ai 12 mesi.

Nei cani con fobia del rumore, possono essere necessari fino a 2 giorni di pre-trattamento per raggiungere l'efficacia ansiolitica ottimale. Vedere paragrafo "Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione".

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

La sicurezza del medicinale veterinario non è stata valutata in cani di taglia inferiore a 2 kg o in cani con condizioni che possono portare a problemi di sicurezza, come malattia renale, epatica, cardiaca, gastrointestinale o di altro tipo.

I farmaci ansiolitici che agiscono sul sito del recettore delle benzodiazepine, come l'imepitoina,

possono portare alla disinibizione dei comportamenti associati alla paura. Il prodotto può quindi determinare un aumento o una diminuzione dei livelli di aggressività.

Nei cani con problemi di aggressione pregressi, deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima del trattamento. Questa valutazione può tenere in considerazione fattori incitanti o situazioni associati a precedenti episodi di aggressione. In questi casi, prima di iniziare il trattamento, deve essere presa in considerazione la terapia comportamentale o ci si deve rivolgere ad uno specialista del comportamento. In questi cani devono essere adottate misure aggiuntive in modo appropriato per attenuare il rischio di problemi di aggressione prima dell'inizio del trattamento.

Lievi segni di tipo comportamentale o muscolare possono essere osservati nei cani a seguito dell'improvvisa sospensione del trattamento con imepitoina.

L'indicazione per il trattamento della fobia del rumore si basa su uno studio pivot di campo che ha esaminato un ciclo di trattamento della durata di 3 giorni per il fattore rumore associato ai fuochi d'artificio. Periodi di trattamento più lunghi per la fobia del rumore devono essere valutati dal veterinario in base al rapporto rischio-beneficio. Si deve prendere in considerazione un programma di modifica del comportamento.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

L'ingestione di questo prodotto può causare vertigini, letargia e nausea. In caso di ingestione accidentale specialmente da parte di un bambino, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Al fine di prevenire l'ingestione accidentale delle compresse, il tappo del flacone deve essere richiuso immediatamente dopo aver prelevato il numero di compresse necessarie per una somministrazione.

Gravidanza e allattamento:

L'uso del medicinale veterinario non è raccomandato nei cani da riproduzione di sesso maschile e nei cani di sesso femminile durante la gravidanza e l'allattamento. Vedere anche paragrafo "Sovradosaggio".

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Il prodotto è stato utilizzato in associazione con fenobarbital, bromuro di potassio e/o in un piccolo numero di casi con levetiracetam e non è stata osservata nessuna interazione clinica nociva (vedere paragrafo "Avvertenze speciali").

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

In caso di sovradosaggio ripetuto con una dose fino a 5 volte la dose massima raccomandata di 30 mg di imepitoina per kg di peso corporeo, sono stati osservati effetti neurologici, effetti a carico del tratto gastrointestinale e un prolungamento reversibile dell'intervallo QT.

A tali dosi, i sintomi di solito non rappresentano una minaccia per la vita dell'animale e generalmente si risolvono nel giro di 24 ore se si somministra un trattamento sintomatico.

Questi effetti neurologici possono comprendere perdita del riflesso di raddrizzamento (perdita dell'equilibrio), diminuzione dell'attività, chiusura delle palpebre, lacrimazione (eccessiva produzione di lacrime), secchezza degli occhi (insufficiente produzione di lacrime) e nistagmo (insolito movimento degli occhi).

A 5 volte la dose raccomandata può essere rilevata una diminuzione del peso corporeo.

In cani di sesso maschile a cui è stata somministrata 10 volte la dose terapeutica massima raccomandata, sono state osservate atrofia diffusa dei tubuli seminiferi nei testicoli e associata diminuzione della conta spermatica.

Vedere anche paragrafo "Gravidanza e allattamento".

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Studi clinici sull'epilessia

In una sperimentazione europea sul campo che ha paragonato l'efficacia dell'imepitoina a quella del fenobarbital in 226 cani con epilessia idiopatica di nuova diagnosi, il 45% dei casi del gruppo trattato con imepitoina e il 20% dei casi del gruppo trattato con fenobarbital sono stati esclusi dall'analisi dell'efficacia per ragioni che comprendevano la mancanza di risposta al trattamento. Nei cani rimanenti (64 cani per Pexion e 88 cani per fenobarbital), sono stati osservati i seguenti risultati clinici: dopo 20 settimane di trattamento la frequenza media degli attacchi epilettici generalizzati è stata ridotta da 2,3 attacchi al mese nel gruppo trattato con imepitoina e da 2,4 attacchi al mese nel gruppo trattato con fenobarbital a 1,1 attacchi al mese in entrambi i gruppi. La differenza nella frequenza degli attacchi epilettici al mese dopo il trattamento tra il gruppo trattato con imepitoina e il gruppo trattato con fenobarbital (corretta per la differenza al basale) era di 0,004, 95% I.C. [-0,928, 0,935]. Durante la fase di valutazione di 12 settimane, la proporzione di cani liberi da attacchi epilettici generalizzati era del 47% (30 cani) nel gruppo trattato con imepitoina e del 58% (51 cani) nel gruppo trattato con fenobarbital.

Nonostante l'efficacia possa non essere completa, imepitoina viene considerata un'alternativa terapeutica adeguata per alcuni cani per il suo profilo di sicurezza.

La sicurezza di entrambi i trattamenti è stata valutata sulla totalità dei dati di analisi (o insieme dei dati di sicurezza, cioè 116 animali nel gruppo trattato con imepitoina e 110 animali nel gruppo trattato con fenobarbital). Dosi crescenti di fenobarbital sono state associate a livelli crescenti degli enzimi epatici ALT, AP, AST, GGT e GLDH. In confronto nessuno dei cinque enzimi è aumentato con dosi crescenti di imepitoina. Un lieve aumento nei valori di creatinina rispetto al basale è stato osservato nei cani trattati con imepitoina. Tuttavia, il limite superiore dell'intervallo di confidenza della creatinina è rimasto all'interno dell'intervallo di riferimento in tutte le visite. In aggiunta, è stato notato un minor numero di eventi avversi di poliuria (10% contro 19% dei cani), polidipsia (14% contro 23%) e sedazione marcata (14% contro 25%), confrontando imepitoina con fenobarbital. Si prega di vedere il paragrafo "Reazioni avverse" per ulteriori dettagli.

In una sperimentazione sul campo negli Stati Uniti che ha confrontato l'efficacia di imepitoina a una dose fissa di 30 mg/kg due volte al giorno con un placebo in 151 cani con epilessia idiopatica durante un periodo di trattamento di 84 giorni, la percentuale di cani liberi da attacchi epilettici generalizzati è stata del 21% (21 cani su 99; 95% I.C. [0,131; 0,293]) nel gruppo trattato con imepitoina e del 8% (4 cani su 52; 95% I.C. [0,004; 0,149]) nel gruppo trattato con placebo. Il 25% dei cani non ha risposto al trattamento con imepitoina (frequenza di attacchi epilettici uguale o maggiore).

Studio clinico sulla fobia del rumore

In uno studio di campo controllato con placebo con una durata di trattamento di 3 giorni, l'efficacia di imepitoina è stata studiata in cani con diagnosi di fobia del rumore durante i tradizionali fuochi d'artificio di Capodanno. Per l'analisi di efficacia, 226 cani (104 imepitoina, 122 placebo) sono stati ammessi (almeno una dose di terapia e dati per la valutazione degli endpoint co-primari) e sono stati

osservati i seguenti risultati per i due endpoint co-primari:

1. il proprietario ha valutato l'effetto complessivo del trattamento in studio (sulla base dei segni durante un evento rumoroso a confronto con i segni durante un precedente evento(i) rumoroso senza trattamento): le probabilità cumulative di un effetto buono o eccellente sono state significativamente maggiori nel gruppo trattato con imepitoina rispetto al gruppo trattato con placebo (Odds Ratio = 4,689; $p < 0,0001$, 95% I.C. [2,79; 7,89]).
2. misura riportata dal proprietario dei sintomi di ansia del proprio cane (sulla base della Lincoln Sound Sensitivity Scale) durante un evento rumoroso: i punteggi totali hanno mostrato un effetto statisticamente significativo del trattamento che favorisce l'azione di imepitoina sull'ansia con una differenza nel punteggio tra imepitoina e placebo di -6,1; $p < 0,0001$, 95% I.C. [-8,6; -3,6].

Confezioni:

Flacone da 30, 100 o 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.