

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Aktiv substans:

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Vita, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen ”I 01” (100 mg) eller ”I 02” (400 mg) på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora halvpor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För reduktion av frekvensen av generaliserade anfall orsakade av idiopatisk epilepsi hos hundar vid användning efter noggrann utvärdering av alternativa behandlingsmöjligheter.

För minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi hos hund.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

Använd inte till hundar med allvarligt nedsatt leverfunktion, allvarlig njursjukdom eller allvarlig kardiovaskulär sjukdom.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Idiopatisk epilepsi

Det farmakologiska svaret på imepitoin kan variera och effekten kan ibland vara ofullständig. Vid behandling kommer vissa hundar att bli fria från anfall, på andra hundar kommer man att kunna se en reduktion i antalet anfall, medan åter andra hundar inte kommer att svara på behandlingen. Av denna anledning skall det noggrant övervägas innan beslut tas att byta en stabiliserad hund på annan behandling till imepitoin. För de hundar som inte svarar alls kan en ökning i anfallsfrekvensen ses. Om anfällen inte skulle bli tillräckligt under kontroll, skall ytterligare diagnostik och andra behandlingar mot epilepsi övervägas. När ett byte mellan olika antiepileptiska behandlingar är befogat, skall detta göras gradvis och under lämplig klinisk övervakning.

Effekten av veterinärmedicinska läkemedlet på hundar med *status epilepticus* och klusteranfall har inte undersökts. Imepitoin bör därför inte användas som förstahandling på hundar med klusteranfall och

status epilepticus.

Ingen försvagning av den antikonvulsiva effekten (toleransutveckling) under kontinuerlig behandling på 4 veckor kunde observeras i experimentella studier som pågått i 4 veckor.

Inga definitiva slutsatser kan dras om effektiviteten av imepitoin som tilläggsbehandling till fenobarbital, kaliumbromid och/eller levetiracetam från de begränsade antal tillgängliga studier (se avsnitt 4.8).

Ljudfobi

Effekten för minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi har inte undersökts hos hundar yngre än 12 månader.

Upp till 2 dagars förbehandling kan vara nödvändigt för att uppnå optimal anxiolytisk effekt hos hundar med ljudfobi. Se avsnitt 4.9 (Dosering och administreringsätt).

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet har inte testats på hundar som väger mindre än 2 kg eller på hundar med säkerhetsrisk såsom sjukdom i njurar, lever, hjärta, magtarmkanalen eller andra sjukdomar.

Anxiolytika som verkar på bensodiazepinreceptorn, såsom imepitoin, kan leda till avhämning av rädslobaserat beteende. Läkemedlet kan därför resultera i en ökning eller minskning av aggressionsnivån.

Hos hundar med aggressionsproblem i anamnesen bör en noggrann nytta/riskbedömning göras före behandlingen. Bedömningen kan innefatta beaktande av utlösande faktorer eller situationer där aggressivt beteende tidigare förekommit. Beteendeterapi eller remittering till en beteendespecialist bör i dessa fall övervägas före initiering av behandlingen. Hos dessa hundar bör om lämpligt ytterligare åtgärder för att minska risken för aggressionsproblem genomföras innan behandlingen påbörjas.

Milda beteendemässiga eller muskulära tecken kan observeras på hundar efter abrupt avslutande av behandling med imepitoin.

Indikationen för behandling av ljudfobi baserar sig på en pivotal fältstudie som undersökte 3 dagars behandling vid oljud i samband med fyrverkeri. Längre behandling av ljudfobi bör ske i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Man bör överväga att använda ett behandlingsprogram för beteendemodifikation.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Intag av denna produkt kan orsaka yrsel, slöhet och illamående. Vid oavsiktligt intag av läkemedlet, speciellt av barn, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

För att undvika oavsiktligt intag av tabletter bör locket på flaskan sättas på omedelbart efter att det erforderliga antalet tabletter för en administrering tagits ut.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Idiopatisk epilepsi

Följande milda och vanligtvis övergående biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier för epilepsiindikationen (ordnat efter fallande förekomst): ataxi, kräkningar, polyfagi i början av behandlingen, trötthet (mycket vanligt); hyperaktivitet, apati, polydipsi, diarré, desorientering, anorexi, hypersalivering, polyuri (vanligt); blinkhinneframfall och nedsatt syn (enstaka rapporter).

Hos hundar med epilepsi har aggressivitet rapporterats med frekvensen mindre vanlig, och ökad ljudkänslighet och ångest har **efter marknadsgodkännande** rapporterats med frekvensen sällsynt. Dessa tecken kan potentiellt vara behandlingsrelaterade. De kan också förekomma under den preiktala eller

postiktala perioden eller som beteendeförändringar som förekommer som en del av själva sjukdomen.

En svag ökning av plasmakreatinin-, urea- och kolesterolnivåer har observerats på hundar behandlade med imepitoin; dock överstiger de i allmänhet inte normalvärden och de hade inte samband med några relevanta observationer eller händelser.

Ljudfobi

Följande biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier som utfördes för indikationen ljudfobi: ataxi, ökad aptit, letargi (mycket vanligt); kräkningar, aggression (se även avsnitt 4.5) (vanligt); hyperaktivitet, trötthet, hypersalivering (mindre vanligt). De flesta biverkningar är övergående och försvinner under eller kort tid efter att behandlingen avslutats.

Övergående ataxi rapporterades med frekvensen mycket vanlig under en klinisk studie för indikationen ljudfobi och inträffade i början av behandlingen. Hos mer än hälften av hundarna som fick ataxi under den kliniska studien försvann symtomen spontant inom 24 timmar trots fortsatt behandling, och hos hälften av de återstående hundarna försvann symtomen inom 48 timmar.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet rekommenderas inte för hanhundar i avel eller för tikar under dräktighet och laktation (se även avsnitt 4.10).

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedlet har använts i kombination med fenobarbital, kaliumbromid och/eller i ett litet antal fall med levetiracetam och inga skadliga kliniska interaktioner har påvisats (se avsnitt 4.4).

4.9 Dosering och administreringsätt

Idiopatisk epilepsi

Oral administrering med ett doseringsintervall på 10 mg till 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum. Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt. Varje delad tablett skall användas vid nästföljande dosering.

Den dos som krävs varierar mellan hundar och beror på sjukdomens svårighetsgrad. Den rekommenderade initiala dosen av imepitoin är 10 mg per kg kroppsvikt två gånger per dag.

Påbörja behandlingen genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen. Om inte anfällen reduceras tillräckligt efter minst 1 veckas behandling med aktuell dos, skall hunden åter undersökas av den behandlande veterinären. Förutsatt att det veterinärmedicinska läkemedlet tolereras väl av hunden, kan dosen ökas med 50 till 100 % åt gången upp till en maxdos på 30 mg per kg, två gånger dagligen.

Biotillgängligheten är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettadministreringen i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för initial behandling av epilepsi:

Dos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringstillfälle	
	100 mg tablett	400 mg tablett
Kroppsvikt (kg)		
5	½	
5,1–10	1	
10,1–15	1 ½	
15,1–20		½
20,1–40		1
40,1–60		1 ½
Över 60		2

Ljudfobi

Oral administrering med en dos om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum.

Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt.

Påbörja behandlingen 2 dagar före dagen för förväntat oljud och fortsätt tills oljudet är över genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen nedan.

Biotillgängligheten är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettadministreringen i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för behandling av ljudfobi:

Dos: 30 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringstillfälle	
	100 mg tablett	400 mg tablett
Kroppsvikt (kg)		
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 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Vid upprepad överdos med upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt, har effekter noterats som är relaterade till centrala nervsystemet (CNS), gastrointestinkanalen och reversibel förlängning av QT-intervallet. Vid sådana doser är symptomen vanligtvis inte livshotande och försvinner i allmänhet inom 24 timmar om symptomatisk behandling ges.

Dessa CNS-effekter kan inkludera förlust av upprätningsreflex, minskad aktivitet, ögonlocks-

tillslutning, tårsekretion, ögontorrhet och nystagmus.

Vid 5 gånger den rekommenderade dosen kan minskad kroppsvikt ses.

På hanhundar som fått 10 gånger av den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, sågs en diffus atrofi av sädeskanalerna i testiklarna och tillhörande minskat spermieantal.

Se även avsnitt 4.7.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika/andra antiepileptika/imepitoin

ATCvet-kod: QN03AX90

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Imepitoin är en centralt verkande substans med anxiolytiska och antiepileptiska egenskaper som passerar blodhjärnbarriären utan inblandning av aktiv transport eller aktiv clearance, vilket resulterar i en omedelbar jämvikt mellan plasma och hjärna. Här verkar den som en partiell agonist med låg affinitet till bensodiazepinreceptorn.

Den anxiolytiska effekten av imepitoin medieras via GABA_A-receptorn. Imepitoin hämmar också anfall genom förstärkning av de GABA_A-receptormedierade hämmande effekterna på neuronerna. Dessutom har imepitoin en svag kalciumkanalblockerande effekt, vilket kan bidra till dess antikonvulsiva egenskaper.

Kliniska studier vid epilepsi

I ett europeiskt fältförsök där effekten av imepitoin jämfördes med fenobarbital på 226 hundar med nyligen diagnostiserad idiopatisk epilepsi, blev 45 % av fallen från imepitoingruppen och 20 % från fenobarbitalgruppen exkluderade från effektivitetsanalysen på grund av orsaker som inkluderade att inte svara på behandlingen. På de återstående hundarna (64 hundar för Pexion och 88 hundar för fenobarbital) sågs följande kliniska resultat: Medelfrekvensen av generaliserade anfall blev reducerad från 2,3 anfall per månad i imepitoingruppen och från 2,4 anfall per månad i fenobarbitalgruppen till 1,1 anfall per månad i båda grupperna efter 20 veckors behandling. Skillnaden mellan imepitoin- och fenobarbitalgrupperna i anfallsfrekvens per månad efter behandling (korrigerat för baslinjeskillnader) var 0,004, 95 % konfidensintervall [-0,928, 0,935]. Under utvärderingsfasen på 12 veckor var andelen hundar utan generaliserade anfall 47 % (30 hundar) i imepitoingruppen och 58 % (51 hundar) i fenobarbitalgruppen.

Säkerheten för båda behandlingarna utvärderades på hela analysdatasetet (eller säkerhetsdatasetet, det vill säga 116 djur i imepitoingruppen och 110 djur i fenobarbitalgruppen). Ökande doser av fenobarbital blev associerat med ökande nivåer av leverenzymerna ALT, AP, AST, GGT och GLDH. Vid jämförelse ökade inget av de fem enzymerna med ökande doser av imepitoin. En svag ökning av kreatinin jämfört med baslinjen observerades hos imepitoinbehandlade hundar. Den övre gränsen på konfidensintervallet för kreatinin var emellertid inom referensintervallet vid alla besök. Dessutom har färre biverkningar noterats för polyuri (10 % mot 19 % av hundarna), polydipsi (14 % mot 23 %) och uttalad sedering (14 % mot 25 %) vid jämförelse imepitoin och fenobarbital. Hänvisning till avsnitt 4.6 i produktresumén för ytterligare information avseende biverkningar.

I ett amerikanskt fältförsök där effekten av imepitoin vid en fast dos på 30 mg/kg två gånger dagligen jämfördes med placebo på 151 hundar med idiopatisk epilepsi under en behandlingsperiod på 84 dagar, var andelen hundar utan generaliserade anfall 21 % (21 hundar av 99; 95 % CI [0.131;

0.293]) i imepitoingruppen och 8 % (4 hundar av 52; 95% CI [0.004; 0.149]) i placebogruppen. 25 % av hundarna svarade inte på behandlingen med imepitoin (samma eller ökad frekvens av anfall).

Kliniska studier vid ljudfobi

Effekten av imepitoin hos hundar som diagnostiserats med ljudfobi undersöktes i en placebokontrollerad fältstudie med en behandlingstid av 3 dagar i samband med traditionellt nyårsfyrverkeri. Med avseende på effektanalysen uppfyllde 226 hundar (104 som fick imepitoin, 122 som fick placebo) urvalskriterierna (åtminstone en dos av läkemedlet samt data för utvärdering av ko-primära ändpunkter), och följande resultat observerades för de två ko-primära ändpunkterna:

1. Ägarens bedömning av övergripande effekt för studiebehandlingen (baserat på tecken vid förekomst av oljud och jämförelse med tecken vid tidigare förekomst av oljud då hunden inte fått någon behandling): Den kumulativa sannolikheten för god eller utmärkt effekt var signifikant högre i imepitoingruppen jämfört med placebogruppen (oddskvot = 4,689; $p < 0,0001$, 95 % CI [2,79;7,89]).
2. Ägarens rapport av hundens ångestsymtom (baserat på Lincoln Sound Sensitivity Scale) vid förekomst av oljud: Summan av poängen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt till fördel för imepitoin med en skillnad för ångestpoäng mellan imepitoin och placebo av -6,1; $p < 0,0001$, 95 % CI [-8,6;-3,6].

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiska studier indikerar att imepitoin absorberas väl (> 92 %) efter oral administrering och att ingen tydlig första-passage-metabolism förekommer. Efter oral administrering av imepitoin-tabletter vid 30 mg/kg utan föda uppnås maximal blodkoncentration snabbt med ett T_{max} på cirka 2 timmar, ett C_{max} på cirka 18 µg/ml. Samtidig administrering av imepitoin-tabletter med foder reducerar den totala AUC med 30 % men gav inga signifikanta förändringar i T_{max} och C_{max} . Könsspecifika skillnader förekommer inte.

Distribution

Doslinjäritet förekommer över det terapeutiska doseringsintervallet för imepitoin.

Imepitoin har en relativt hög distributionsvolym (579 till 1 548 ml/kg).

Imepitoin's *in-vivo* plasmaproteinbindning hos hundar är låg (60 till 70 %). Därför förväntas inga interaktioner med kraftigt proteinbundna substanser.

Det förekommer ingen ackumulering av imepitoin i plasma efter upprepad administrering, när steady state är uppnått.

Metabolism

Imepitoin metaboliseras till stor utsträckning före eliminering. Metabolitprofiler i urin och avföring uppvisade fyra väsentligen inaktiva metaboliter som är bildade genom oxidativ modifiering.

Eliminering

Imepitoin försvinner snabbt från blodet ($Cl = 260$ till 568 ml/tim/kg) med en elimineringshalveringstid på ungefär 1,5 till 2 timmar. Till största del sker utsöndringen av imepitoin och dess metaboliter genom faeces istället för genom urinvägarna, på så sätt förväntas inga större farmakokinetiska förändringar och ingen ackumulering hos hundar med nedsatt njurfunktion.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallinsk cellulosa

Hypromellos

Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Flaska av högdensitetspolyetylen som innehåller 30, 100 eller 250 tabletter med barnskyddande förslutning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25.02.2013
Datum för förnyat godkännande: 21.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats (<http://www.ema.europa.eu>).

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av av tillverkningsats

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

55216 Ingelheim/Rhein

TYSKLAND

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER (MRL)

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong för 30, 100 och 250 tabletter

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund
imepitoin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tabletter
100 tabletter
250 tabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. { månad/år }

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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)

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Flaska med 100 tabletter (400 mg) och 250 tabletter (100 och 400 mg)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund
imepitoin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

100 tabletter
250 tabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. { månad/år }

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL****13. TEXTEN ”FÖR DJUR” SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL**

För djur.

14. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”**15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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)

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Flaska med 30 tabletter (100 och 400 mg) och 100 tabletter (100 mg)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund
imepitoïn

2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Imepitoïn 100 mg
Imepitoïn 400 mg

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

30 tabletter
100 tabletter

4. ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

5. KARENSTID(ER)

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

7. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL
Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund
imepitoin

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Vita, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen ”I 01” (100 mg) eller ”I 02” (400 mg) på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora halvor.

En tablett innehåller:

Imepitoin	100 mg
Imepitoin	400 mg

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

För minskning av frekvensen av generaliserade anfall orsakade av epilepsi utan känd orsak (idiopatisk) hos hundar efter noggrann utvärdering av alternativa behandlingsmöjligheter. För minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi hos hund.

5. KONTRAINDIKATIONER

Skall inte användas vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne. Skall inte användas till hundar med allvarligt nedsatt leverfunktion, allvarlig njursjukdom eller allvarlig hjärtsjukdom.

6. BIVERKNINGAR

Idiopatisk epilepsi (epilepsi utan känd orsak)

Följande milda och vanligtvis övergående biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier för epilepsiindikationen (ordnat efter fallande förekomst): ataxi (ostadighet), kräkningar, polyfagi (ökad aptit) i början av behandlingen, trötthet (dåsighet) (mycket vanligt); hyperaktivitet (mycket mer aktiv än normalt), apati, polydipsi (ökad törst), diarré, förvirring, anorexi (minskad matlust), hypersalivering (ökad produktion av saliv), polyuri (ökad urinproduktion) (vanligt); blinkhinneframfall (synligt tredje ögonlock) och nedsatt syn (enstaka rapporter).

Hos hundar med epilepsi har aggressivitet rapporterats med frekvensen mindre vanlig, och ökad ljudkänslighet och ångest har efter marknadsgodkännande rapporterats med frekvensen sällsynt. Dessa tecken kan potentiellt vara behandlingsrelaterade. De kan också förekomma under den preiktala eller postiktala perioden eller som beteendeförändringar som förekommer som en del av själva sjukdomen.

En svag ökning av plasmakreatinin- och kolesterolnivåer har observerats på hundar behandlade med imepitoin; dock överstiger de inte normalvärden och de hade inte samband med några relevanta observationer eller händelser.

Ljudfobi

Följande biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier som utfördes för indikationen ljudfobi: ataxi (ostadighet), ökad aptit, letargi (håglöshet) (mycket vanligt); kräkningar, aggression (se även avsnitt "Särskilda varningar") (vanligt); hyperaktivitet (mycket mer aktiv än normalt), trötthet (dåsighet), hypersalivering (ökad produktion av saliv) (mindre vanligt). De flesta biverkningar är övergående och försvinner under eller kort tid efter att behandlingen avslutats.

Övergående ataxiostadighet i början av behandlingen rapporterades med frekvensen mycket vanlig under en klinisk studie för indikationen ljudfobi och inträffade i början av behandlingen. Hos mer än hälften av hundarna som fick ataxi drabbades av ostadighet under den kliniska studien försvann symtomen spontant inom 24 timmar trots fortsatt behandling, och hos hälften av de återstående hundarna försvann symtomen inom 48 timmar.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Idiopatisk epilepsi (epilepsi utan känd orsak)

Läkemedlet ges via munnen (oralt) med ett doseringsintervall på 10 mg till 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum. Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt. Varje delad tablett skall användas vid nästföljande dosering.

Den rekommenderade startdosen av imepitoin är 10 mg per kg kroppsvikt två gånger per dag.

Påbörja behandlingen genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen. Om inte anfällen minskas tillräckligt efter minst 1 veckas behandling med aktuell dos, skall hunden åter undersökas av den behandlande veterinären. Förutsatt att läkemedlet tolereras väl av hunden, kan dosen ökas med 50 till 100 % åt gången upp till en maxdos på 30 mg per kg, två gånger dagligen.

Upptaget är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettintaget i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för inledande behandling av epilepsi:

Dos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringsstillfälle	
	Kroppsvikt (kg)	100 mg tablett
5	½	
5,1–10	1	
10,1–15	1 ½	
15,1–20		½
20,1–40		1
40,1–60		1 ½
Över 60		2

Ljudfobi

Läkemedlet ges via munnen (oralt) med en dos om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum.

Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt.

Påbörja behandlingen 2 dagar före dagen för förväntat oljud och fortsätt tills oljudet är över genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen nedan.

Upptaget är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettintaget i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för behandling av ljudfobi:

Dos: 30 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringstillfälle	
	Kroppsvikt (kg)	100 mg tablett
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. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Varje tablett kan delas för korrekt dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt.

10. KARENSTID

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta veterinärmedicinska läkemedel efter utgångsdatumet som står på kartongen och flaskan efter EXP.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Idiopatisk epilepsi (epilepsi utan känd orsak)

Beroende på typen av epilepsi kan det farmakologiska behandlingssvaret variera. Vissa hundar kommer att bli helt anfallsfria, på andra hundar kommer man att kunna se en reduktion i antalet anfall, medan åter andra hundar inte kommer att svara på behandlingen. Av denna anledning skall det noggrant övervägas innan beslut tas att byta en stabiliserad hund på annan behandling till imepitoin. För de hundar som inte svarar alls kan en ökning av antalet anfall ses. Om anfällen inte skulle bli tillräckligt under kontroll, skall ytterligare undersökning och andra behandlingar mot epilepsi övervägas. När ett byte mellan olika antiepileptiska behandlingar är befogat, skall detta göras gradvis och under lämplig klinisk övervakning.

Effekten av läkemedlet på hundar med *status epilepticus* (tätt återkommande anfall) och klusteranfall (flera anfall per dag) har inte undersökts. Imepitoin bör därför inte användas som förstabehandling på hundar med klusteranfall och *status epilepticus*.

Ingen försvagning av effekten mot kramper (toleransutveckling) under sammanhängande behandling på 4 veckor kunde observeras i experimentella studier som pågått i 4 veckor.

Inga definitiva slutsatser kan dras om effektiviteten av imepitoin som tilläggsbehandling till fenobarbital, kaliumbromid och/eller levetiracetam från de begränsade antal tillgängliga studier (se avsnitt "Andra läkemedel och Pexion").

Ljudfobi

Effekten för minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi har inte undersökts hos hundar yngre än 12 månader.

Upp till 2 dagars förbehandling kan vara nödvändigt för att uppnå optimal ångestdämpande effekt hos hundar med ljudfobi. Se avsnitt "Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg(ar)".

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet har inte testats på hundar som väger mindre än 2 kg eller på hundar med säkerhetsrisk såsom sjukdom i njurar, lever, hjärta, magtarmkanalen eller andra sjukdomar.

Ångestdämpande medel som verkar på bensodiazepinreceptorn, såsom imepitoin, kan leda till avhämning av rädslobaserat beteende. Läkemedlet kan därför resultera i en ökning eller minskning av aggressionsnivån.

Hos hundar med tidigare aggressionsproblem bör en noggrann nytta/riskbedömning göras före behandlingen. Bedömningen kan innefatta beaktande av utlösande faktorer eller situationer där aggressivt beteende tidigare förekommit. Beteendeterapi eller remittering till en beteendespecialist bör i dessa fall övervägas före initiering av behandlingen. Hos dessa hundar bör om lämpligt ytterligare åtgärder för att minska risken för aggressionsproblem genomföras innan behandlingen påbörjas.

Milda beteendemässiga eller muskulära tecken kan observeras på hundar efter abrupt avslutande av behandling med imepitoin.

Indikationen för behandling av ljudfobi baserar sig på en pivotal fältstudie som undersökte 3 dagars behandling vid oljud i samband med fyrverkeri. Längre behandling av ljudfobi bör ske i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Man bör överväga att använda ett behandlingsprogram för beteendemodifikation.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur

Intag av denna produkt kan orsaka yrsel, slöhet och illamående. Vid oavsiktligt intag av läkemedlet, speciellt av barn, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.

För att undvika oavsiktligt intag av tabletter bör locket på flaskan sättas på omedelbart efter att tabletterna för en dosering tagits ut.

Dräktighet och digivning

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet rekommenderas inte för hanhundar i avel eller för tikar under dräktighet och laktation. Se även avsnitt "Överdoserings".

Andra läkemedel och Pexion

Läkemedlet har använts i kombination med fenobarbital kaliumbromid och/eller i ett litet antal fall med levetiracetam och inga skadliga kliniska interaktioner har påvisats (se avsnitt "Särskilda varningar").

Överdoserings (symptom, akuta åtgärder, motgift)

Vid upprepad överdos med upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt, har effekter på nervsystemet och mag-tarmkanalen och övergående förlängning av QT-intervallet (hjärtpåverkan) noterats. Vid sådana doser är symptomen vanligtvis inte livshotande och försvinner i allmänhet inom 24 timmar om symptomatisk behandling ges.

Dessa neurologiska effekter kan inkludera förlust av upprättningsreflex (förlust av balans), minskad aktivitet, ögonlockstillslutning, tårsekretion (kraftig tårproduktion), ögontorrhet (otillräcklig tårproduktion) och nystagmus (ovanliga ögonrörelser).

Vid 5 gånger den rekommenderade dosen kan minskad kroppsvikt ses.

På hanhundar som fått 10 gånger av den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, sågs en diffus atrofi (förtvining) av sädeskanalerna i testiklarna och tillhörande minskat spermieantal.

Se även avsnitt "Dräktighet och digivning".

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga veterinären eller apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Kliniska studier vid epilepsi

I ett europeiskt fältförsök där effekten av imepitoin jämfördes med fenobarbital på 226 hundar med nyligen diagnostiserad idiopatisk epilepsi, blev 45 % av fallen från imepitoingruppen och 20 % från fenobarbitalgruppen exkluderade från effektivitetsanalysen på grund av orsaker som inkluderade att inte svara på behandlingen. På de återstående hundarna (64 hundar för Pexion och 88 hundar för

fenobarbital) sågs följande kliniska resultat: Medelfrekvensen av generaliserade anfall blev reducerad från 2,3 anfall per månad i imepitoingruppen och från 2,4 anfall per månad i fenobarbitalgruppen till 1,1 anfall per månad i båda grupperna efter 20 veckors behandling. Skillnaden mellan imepitoi- och fenobarbitalgrupperna i anfallsfrekvens per månad efter behandling (korrigerat för baslinjeskillnader) var 0,004, 95 % konfidensintervall [-0,928, 0,935]. Under utvärderingsfasen på 12 veckor var andelen hundar utan generaliserade anfall 47 % (30 hundar) i imepitoingruppen och 58 % (51 hundar) i fenobarbitalgruppen.

Fastän effekten inte blev fullständig, bedöms imepitoi att vara ett lämpligt behandlingsalternativ på vissa hundar med tanke på säkerhetsprofilen.

Säkerheten för båda behandlingarna utvärderades på hela analysdatasetet (eller säkerhetsdatasetet, det vill säga 116 djur i imepitoingruppen och 110 djur i fenobarbitalgruppen). Ökande doser av fenobarbital blev associerat med ökande nivåer av leverenzymerna ALT, AP, AST, GGT och GLDH. Vid jämförelse ökade inget av de fem enzymerna med ökande doser av imepitoi. En svag ökning av kreatinin jämfört med baslinjen observerades hos imepitoibehandlade hundar.

Den övre gränsen på konfidensintervallet för kreatinin var emellertid inom referensintervallet vid alla besök. Dessutom har färre biverkningar noterats för polyuri (10% mot 19% av hundarna), polydipsi (14% mot 23%) och uttalad sedering (14% mot 25%) vid jämförelse imepitoi och fenobarbital. Hänvisning till avsnitt "Biverkningar" för ytterligare information.

I ett amerikanskt fältförsök där effekten av imepitoi vid en fast dos på 30 mg/kg två gånger dagligen jämfördes med placebo på 151 hundar med idiopatisk epilepsi under en behandlingsperiod på 84 dagar, var andelen hundar utan generaliserade anfall 21 % (21 hundar av 99; 95 % CI [0.131; 0.293]) i imepitoingruppen och 8 % (4 hundar av 52; 95% CI [0.004; 0.149]) i placebogruppen. 25 % av hundarna svarade inte på behandlingen med imepitoi (samma eller ökad frekvens av anfall).

Kliniska studier vid ljudfobi

Effekten av imepitoi hos hundar som diagnostiserats med ljudfobi undersöktes i en placebokontrollerad fältstudie med en behandlingstid av 3 dagar i samband med traditionellt nyårsfyrverkeri. Med avseende på effektanalysen uppfyllde 226 hundar (104 som fick imepitoi, 122 som fick placebo) urvalskriterierna (åtminstone en dos av läkemedlet samt data för utvärdering av ko-primära ändpunkter), och följande resultat observerades för de två ko-primära ändpunkterna:

1. Ägarens bedömning av övergripande effekt för studiebehandlingen (baserat på tecken vid förekomst av oljud och jämförelse med tecken vid tidigare förekomst av oljud då hunden inte fått någon behandling): Den kumulativa sannolikheten för god eller utmärkt effekt var signifikant högre i imepitoingruppen jämfört med placebogruppen (oddskvot = 4,689; $p < 0,0001$, 95 % CI [2,79;7,89]).
2. Ägarens rapport av hundens ångestsymtom (baserat på Lincoln Sound Sensitivity Scale) vid förekomst av oljud: Summan av poängen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt till fördel för imepitoi med en skillnad för ångestpoäng mellan imepitoi och placebo av -6,1; $p < 0,0001$, 95 % CI [-8,6;-3,6].

Förpackningsstorlekar:

Flaska med 30, 100 eller 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.