

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett inneholder:

Virkestoff(er):

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite, avlange tabletter med delestrek og preget logo "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på én side. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

For å redusere frekvensen av generaliserte anfall som følge av idiopatisk epilepsi hos hunder der alternative behandlingsmuligheter har vært grundig vurdert.

For å redusere angst og redsel forbundet med lydfofi hos hunder.

4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til hunder med alvorlig nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig kardiovaskulær lidelse.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Idiopatisk epilepsi

Den farmakologiske responsen på imepitoin kan variere, og effekt kan være utilstrekkelig. På behandling vil noen hunder være uten anfall, noen hunder vil få en reduksjon av antall anfall, mens andre vil være ikke-responderende. Med bakgrunn i dette må det gjøres en grundig vurdering før en stabil hund overføres fra pågående antiepileptisk behandling til imepitoin. Hos ikke-responderende hunder kan en økning i anfallsfrekvensen observeres. Hvis anfallene ikke blir tilstrekkelig kontrollert, bør ytterligere diagnostiske tiltak og annen antiepileptisk behandling vurderes. Når overføringen av en hund fra en antiepileptisk behandling til en annen er medisinsk indisert, bør dette gjøres gradvis og under adekvat klinisk oppfølging.

Effekten av veterinærpreparatet hos hunder med status epilepticus og cluster anfall er ikke undersøkt. Derfor bør imepitoin ikke brukes som primær behandling hos hunder med cluster anfall eller status epilepticus.

Det ble ikke observert tap av krampestillende effekt (toleranseutvikling) under kontinuerlig behandling i 4 uker i de eksperimentelle studier som var av 4 ukers varighet.

Fra de begrensede studiene som er tilgjengelige kan ingen endelig konklusjon trekkes av imepitoin's effektivitet som tilleggsbehandling til fenobarbital, kaliumbromid og/eller levetiracetam (se pkt. 4.8).

Lydfobi

Effekt ved reduksjon av angst og frykt forbundet med lydfobi er ikke undersøkt hos hunder yngre enn 12 måneder.

Inntil 2 dagers premedisinering kan være nødvendig for å oppnå optimal angstdempende effekt hos hunder med lydfobi. Se pkt. 4.9 (Dosering og tilførselsvei).

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Sikkerheten av veterinærpreparatet er ikke blitt undersøkt i hunder som veier mindre enn 2 kg eller hos hunder der det foreligger sikkerhetsaspekter som nyre-, lever-, mage-/tarmsjukdom eller annen sykdom.

Anxiolytika som virker på benzodiazepinreseptorsetet, slik som imepitoin, kan medføre at fryktbasert atferd ikke hemmes. Veterinærpreparatet kan derfor medføre et økt eller redusert aggresjonsnivå. Hos hunder med en anamnese med aggresjonsproblemer skal det foretas en grundig nytte/risiko undersøkelse før behandling. Denne undersøkelsen kan omfatte vurdering av utløsende faktorer eller situasjoner forbundet med tidligere aggressive episoder. Før oppstart av behandling i disse tilfellene skal atferdsterapi eller henvisning til atferdsspesialist vurderes. Hos disse hundene skal ytterligere tiltak for å minimere risikoen for aggresjonsproblemer i så fall iverksettes før behandling startes.

Milde atferdsendringer eller muskulære forstyrrelser har vært observert hos hunder ved brå avslutning av behandling med imepitoin.

Indikasjonen for behandling av lydfobi er basert på en pivotal feltstudie som undersøkte 3 dagers behandling i forbindelse med en lydepisode med fyrverkeri. Lengre behandlingsvarighet ved lydfobi skal være i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Det bør overveies å bruke et atferdsendringsprogram.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Inntak av dette veterinærpreparatet kan forårsake svimmelhet, sløvhets og kvalme. Ved utilsiktet inntak av tabletter, spesielt av barn, søk straks legehjelp og vis legene pakningsvedlegget eller etiketten. For å hindre utilsiktet inntak av tablettene, bør lokket på flasken settes umiddelbart på etter uttak av nødvendig antall tabletter til en administrering.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Idiopatisk epilepsi

Følgende milde og vanligvis forbigående bivirkninger ble observert i prekliniske og kliniske studier til støtte for indikasjonen epilepsi, i synkende frekvens: ataksi, emesis, polyfagi, i begynnelsen av behandlingen, somnolens (svært vanlige); hyperaktivitet, apati, polydipsi, diaré, desorientering, anoreksi, hypersalivasjon, polyuri (vanlige); framfall av tredje øyelokk og redusert syn (isolerte rapporter).

Hos hunder med epilepsi er aggresjon rapportert mindre vanlig. Økt følsomhet for lyd og angst har vært rapportert i sjeldne tilfeller under feltforhold. Disse symptomene kan være behandlingsrelaterte. De kan også ses under den preiktale eller postiktale fasen eller som atferdsendringer som oppstår som en del av sykdommen.

Det er observert en mild økning i plasmakreatinin, urea og kolesterolnivået hos hunder behandlet med imepitoin, men disse overstiger generelt ikke normale referanseområder og var ikke forbundet med noen kliniske signifikante observasjoner eller hendelser.

Lydfobi

Følgende bivirkninger ble observert i prekliniske og kliniske studier gjennomført til støtte for indikasjonen lydfobi: ataksi, økt appetitt, letargi (svært vanlige); emesis, aggresjon (se også pkt. 4.5) (vanlige); hyperaktivitet, somnolens, hypersalivasjon (mindre vanlige). De fleste hendelsene er forbigående og forsvinner under eller kort tid etter avsluttet behandling.

Forbigående ataksi i begynnelsen av behandlingen ble rapportert som svært vanlig i en klinisk studie av lydfobi. Hos mer enn halvparten av hundene som fikk ataksi i denne kliniske studien, opphørte symptomene spontant innen 24 timer til tross for fortsatt behandling, og innen 48 timer hos halvparten av de resterende hundene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1, men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter)

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Bruk av veterinærpreparatet er ikke anbefalt til hannhunder som brukes til avl eller tisper under drektighet eller diegiving. (Se også pkt. 4.10)

4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Preparatet har vært brukt i kombinasjon med fenobarbital, kaliumbromid og/eller i et lite antall tilfeller med levetiracetam, og ingen skadelige kliniske interaksjoner ble observert (se pkt. 4.4).

4.9 Dosering og tilførselsvei

Idiopatisk epilepsi

Oral administrering av en dose på 10 mg til 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Hver tablett deles for riktig dosering i henhold til den individuelle hundens kroppsvekt. Gjenværende delt tablett skal brukes ved neste behandling.

Den nødvendige dosen vil variere mellom hunder og avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad. Den anbefalte startdosen av imepitoin er 10 mg per kg kroppsvekt to ganger daglig.

Start behandlingen i henhold til hundens kroppsvekt i kg og doseringstabellen. Hvis anfallene ikke er tilfredsstillende redusert etter minimum 1 ukes behandling med aktuell dose bør den behandlende veterinær revurdere hunden. Forutsatt at veterinærpreparatet er godt tolerert av hunden, kan dosen økes med 50-100 % per gang inntil maksimal dose på 30 mg per kg etter kroppsvekt administrert 2 ganger daglig.

Biotilgjengeligheten er større når veterinærpreparatet administreres til fastende hunder. Tidspunktet for administrering av tablettene bør være konsekvent i forhold til fôring.

Antall tabletter (som skal gis to ganger daglig) for oppstart av epilepsibehandling:

Dose: 10 mg/kg to ganger daglig	Antall tabletter per administrering	
	Kroppsvekt (kg)	100 mg tablett
5	1/2	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 1/2	
15,1 – 20		1/2
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 1/2
Over 60		2

Lydfobi

Oral administrering av en dose på 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom.

Hver tablett kan deles for riktig dosering i henhold til den individuelle hundens kroppsvekt.

Start behandlingen 2 dager før dagen med forventet lydepisode, og fortsett gjennom lydepisoden i henhold til hundens kroppsvekt i kg og doseringstabellen nedenfor.

Biotilgjengeligheten er større når veterinærpreparatet administreres til fastende hunder. Tidspunktet for administrering av tablettene bør være konsekvent i forhold til fôring.

Antall tabletter (som skal gis to ganger daglig) til lydfobibehandling:

Dose: 30 mg/kg to ganger daglig	Antall tabletter per administrering	
	Kroppsvekt (kg)	100 mg tablett
2,5 – 3,9	1	
4 – 5,9	1 1/2	
6 – 7,9	2	
8 – 10,9	3	
11 - 15,9		1
16 – 22,9		1 1/2
23 – 29,9		2
30 – 36,9		2 1/2
37 – 43,9		3
44 – 49,9		3 1/2
50 – 55,9		4
56 – 71,9		4 1/2
72 – 80		5

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

I tilfeller av gjentatt overdosering på opptil 5 ganger den høyeste anbefalte dosen på 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt, har virkninger på sentralnervesystemet (CNS), gastrointestinale virkninger og reversibel forlengelse av QT intervaller blitt sett. Ved slike doser er symptomene vanligvis ikke livstruende og forsvinner som regel innen 24 timer hvis det blir gitt symptomatisk behandling.

Virkningene på CNS kan omfatte tap av oppretningsreflekser, nedsatt aktivitet, lukkede øyne, tåreflod,

tørre øyne og nystagmus.

Ved 5 ganger den anbefalte dosen, kan redusert kroppsvekt observeres.

I hannhunder som fikk administrert 10 ganger den øvre anbefalte dose, er diffus atrofi av sædproduserende tubuli i testiklene og tilhørende redusert antall spermier, blitt sett.

Se også pkt. 4.7

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika. Andre antiepileptika/imepitoin

ATCvet kode: QN03AX90

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Imepitoin er en sentralvirkende substans med anxiolytiske og antiepileptiske egenskaper som krysser blod-hjenebarrieren uten involvering av aktiv transport eller aktiv utskillelse, noe som resulterer i umiddelbar likevekt mellom plasma og hjerne. Her fungerer det som en partiell benzodiazepinreseptoragonist med lav affinitet.

Den anxiolytiske effekten til imepitoin medieres via GABA_A-reseptoren. Imepitoin hemmer også anfall via potensering av GABA_A-reseptormediert hemmende virkninger på nevronene, og i tillegg har imepitoin en svak blokkerende virkning på kalsiumkanalene som kan bidra til dens krampestillende egenskaper.

Kliniske forsøk ved epilepsi

I et europeisk feltforsøk som sammenlignet effekten av imepitoin med fenobarbital i 226 hunder med nylig diagnostisert idiopatisk epilepsi, ble 45 % av tilfellene fra imepitoin-gruppen og 20 % fra fenobarbital-gruppen ekskludert fra effektanalysen av årsaker som inkluderte manglende respons på behandling. Hos de resterende hundene (64 hunder får Pexion og 88 hunder får fenobarbital) ble følgende kliniske resultater observert:

Gjennomsnittlig frekvens av generaliserte anfall ble redusert fra 2,3 anfall per måned i imepitoin-gruppen og av 2,4 anfall per måned fenobarbital-gruppen til 1,1 anfall per måned i begge gruppene etter 20 ukers behandling. Forskjellen mellom imepitoin og fenobarbital-gruppen i anfallsfrekvens per måned etter behandling (justert for forskjellen i utgangspunktet) var 0,004, 95 % KI [-0,928, 0,935]. I løpet av evalueringsfasen på 12 uker var andelen av hunder uten generaliserte anfall 47 % (30 hunder) i imepitoin gruppen og 58 % (51 hunder) i fenobarbital gruppen.

Sikkerheten ved begge behandlingene ble evaluert med data fra alle inkluderte dyr (dvs sikkerhetsdatamed 116 dyr i imepitoin-gruppen og 110 dyr i fenobarbital-gruppen). Stigende doser av fenobarbital var assosiert med stigende nivåer av leverenzymene ALT, AP, ASAT, GGT og GLDH. Til sammenligning økte ingen av de fem enzymene med økende doser imepitoin. Det ble observert en svak økning av kreatininverdier i forhold til utgangspunktet hos imepitoin-behandlede hunder. Den øvre grensen på konfidensintervallet for kreatinin forble innenfor referanseområdet ved alle prøver. I tillegg ble færre tilfeller notert med polyuri (10 % mot 19 % av hundene), polydipsi (14 % mot 23 %) og uttalt sedasjon (14 % mot 25 %) når man sammenligner imepitoin til fenobarbital. Det henvises til pkt. 4.6 i preparatomtalen for ytterligere opplysninger om bivirkninger.

I et amerikansk feltforsøk, ble effekten av imepitoin (fast dose på 30 mg/kg 2 ganger daglig) sammenlignet med placebo, i 151 hunder med idiopatisk epilepsi under en behandlingsperiode på 84 dager. Andelen av hunder uten generaliserte anfall var 21 % (21 hunder av 99; 95 % KI [0,131; 0,293]) i imepitoin-gruppen og 8 % (4 hunder av 52; 95 % KCI [0,004; 0,149]) i placebo-gruppen. 25

% av hundene responderte ikke på behandling med imepitoin (samme eller økning i frekvensen av anfall).

Klinisk forsøk ved lydfobi

I et placebokontrollert feltforsøk med en behandlingsvarighet på 3 dager, ble effekten av imepitoin undersøkt hos hunder diagnostisert med lydfobi under det tradisjonelle nyttårsfyrverkeriet. Til effektanalyse var 226 hunder (104 imepitoin, 122 placebo) kvalifiserte (minst én dose legemiddel og data til evaluering av sammensatte primære endepunkter), og følgende resultater ble observert for de to kobla primære endepunktene:

1. Eiers vurdering av total effekt av studiebehandling (basert på symptomer under en lydepisode og sammenligning med symptomer under en tidligere lydepisode(r) uten behandling: Kumulative odds for en god eller utmerket effekt var signifikant høyere i imepitoingruppen sammenlignet med placebogruppen (oddsforhold = 4,689; $p < 0,0001$, 95 % KI [2,79; 7,89]).
2. Eierrapportert mål for hundens angstsymptomer (basert på Lincolns lydfølsomhetsskala) under en lydepisode: Samlet poeng viste en statistisk signifikant behandlingseffekt i favør av imepitoin med en forskjell i angstpoeng mellom imepitoin og placebo på -6,1; $p < 0,0001$, 95 % KI [-8,6;-3,6].

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Farmakokinetiske studier indikerer at imepitoin absorberes godt (> 92 %) etter oral administrering, og at det ikke forekommer noen uttalt førstepassasjemetabolisme. Etter oral administrering av imepitoin-tabletter ved 30 mg/kg uten fôr, oppnås maksimale blodkonsentrasjoner raskt med et T_{max} på omkring 2 timer, et C_{max} på omkring 18 $\mu\text{g/ml}$. Administrering av imepitoin-tabletter sammen med fôr reduserer det totale AUC med 30 %, men produserer ingen betydelig endring i T_{max} og C_{max} . Kjønnsspesifikke forskjeller forekommer ikke.

Distribusjon

Doselinearitet forekommer over imepitoin's terapeutiske doserivå. Imepitoin har et relativt høyt distribusjonsvolum (579 til 548 ml/kg) Imepitoin's plasmaproteinbinding *in-vivohos* hunder er lav (60 til 70 %). Det forventes derfor ingen interaksjon med sterkt proteinbundne forbindelser. Det forekommer ingen akkumulering av imepitoin i plasma etter gjentatt administrering når steady state er oppnådd.

Metabolisme

Imepitoin metaboliseres i stort omfang før eliminasjon. Metabolittprofiler i urin og avføring viste fire inaktive hovedmetabolitter som dannes ved oksidativ modifisering.

Eliminasjon

Imepitoin fjernes raskt fra blod ($Cl = 260$ til 568 ml/timer/kg) med en eliminasjonshalveringstid på omkring 1,5 til 2 timer. Det meste av imepitoin og dets metabolitter utskilles gjennom avføring fremfor urin, så ingen store endringer i farmakokinetikken og ingen akkumulering er forventet hos hunder med nyresvikt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
HyPROMELLOSE
Magnesiumstearat
Natriumstivelsesglykolat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparater i uåpnet salgspakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Pakningsstørrelser med høytetthetspolyethylene flaske som hver inneholder 30, 100 eller 250 tabletter, med et barnesikret lokk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/12/147/001 100 tabletter (100 mg)

EU/2/12/147/002 250 tabletter (100 mg)

EU/2/12/147/003 100 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/004 250 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/005 30 tabletter (400 mg)

EU/2/12/147/006 30 tabletter (100 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.02.2013

Dato for siste fornyelse: 21.11.2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette veterinærpreparatet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. MRL-STATUS**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

55216 Ingelheim/Rhein

TYSKLAND

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Veterinærpreparatet underlagt reseptplikt

C. MRL-STATUS

Ikke relevant

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske til 30, 100 og 250 tabletter

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund
imepitoin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tabletter
100 tabletter
250 tabletter

5. DYREART(ER) SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)**7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.
Gis i munnen.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)**9. SPEIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIG**

10. UTLØPSDATO

Utl.dato {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER**12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE**

Kassasjon: les pakningsvedlegget.

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr. Reseptpliktig

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

Oppbevares utilgjengelig for barn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

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

17. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Flaske med 100 tabletter (400 mg) og 250 tabletter (100 og 400 mg)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund
imepitoïn

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Imepitoïn 100 mg
Imepitoïn 400 mg

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. PAKNINGSSTØRRELSE

100 tabletter
250 tabletter

5. DYREART(ER) SOM LEGEMIDLET ER BEREGNET TIL (Målarter)

Hund

6. INDIKASJON(ER)

7. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Gis i munnen.

8. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

9. SPEIELL(E) ADVARSEL/ADVARSLER OM NØDVENDIG

10. UTLØPSDATO

Utl.dato {måned/år}

11. OPPBEVARINGSBETINGELSER

12. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

13. TEKSTEN "TIL DYR" OG EVENTUELLE VILKÅR ELLER BEGRENSNING MED HENSYN TIL UTLEVERING OG BRUK, HVIS RELEVANT

Til dyr.

14. TEKSTEN "OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN"

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

16. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(-NUMRE)

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. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Flaske med 30 tabletter (100 og 400 mg) og 100 tabletter (100 mg)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund
imepitoin

2. MENGDEN AV VIRKESTOFF(ER)

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE ANGITT SOM VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter
100 tabletter

4. ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Gis i munnen.

5. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

6. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

7. UTLØPSDATO

EXP {måned/år}

8. TEKSTEN ”TIL DYR”

Til dyr.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG:
Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE SAMT PÅ TILVIRKER, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS DE ER FORSKJELLIGE

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
TYSKLAND

2. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pexion 100 mg tabletter til hund
Pexion 400 mg tabletter til hund
imepitoin

3. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER) OG HJELPESTOFF(ER)

Hvite, avlange tabletter med delestrek og preget logo "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på én side. Tabletten kan deles i to like deler.

Én tablett inneholder:

Imepitoin	100 mg
Imepitoin	400 mg

4. INDIKASJONER

For å redusere hyppigheten av generaliserte anfall som følge av idiopatisk epilepsi hos hunder der alternative behandlingsmuligheter har vært grundig vurdert.

For å redusere angst og redsel forbundet med lydfofi hos hunder.

5. KONTRAINDIKASJONER

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til hunder med alvorlig nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller alvorlig kardiovaskulære lidelse.

6. BIVIRKNINGER

Idiopatisk epilepsi

Følgende milde og vanligvis forbigående bivirkninger er blitt observert i prekliniske og kliniske studier til støtte for indikasjonen epilepsi, i synkende frekvens: ataksi (ustøhet), emesis (oppkast), polyfagi (økt appetitt) i begynnelsen av behandlingen, somnolens (søvnighet) (svært vanlige); hyperaktivitet (mye mer aktiv enn vanlig), apati, polydysi (økt drikkelyst), diaré, desorientering, anoreksi (nedsatt appetitt), hypersalivasjon (økt spyttutskillelse), polyuri (økt urinering) (vanlige); framfall av tredje øyelokk og redusert syn (isolerte rapporter).

Hos hunder med epilepsi er aggresjon rapportert mindre vanlig. Økt følsomhet for lyd har vært rapportert i sjeldne tilfeller under feltforhold. Disse symptomene kan være behandlingsrelaterte. De

kan også ses under den preiktale eller postiktale fasen (i tiden umiddelbart før eller etter et anfall) eller som atferdsendringer som oppstår som en del av sykdommen.

Det er observert en mild økning i plasmakreatinin, urea og kolesterolnivået hos hunder behandlet med imepitoin, men disse overstiger generelt ikke normale referanseområder og var ikke forbundet med noen kliniske signifikante observasjoner eller hendelser.

Lydfobi

Følgende bivirkninger ble observert i prekliniske og kliniske studier gjennomført til støtte for indikasjonen lydfobi: ataksi (ustøhet), økt appetitt, letargi (svært vanlige); emesis (oppkast), aggresjon (se avsnitt "Spesielle advarsler") (vanlige); hyperaktivitet, somnolens (søvnighet), hypersalivasjon (mindre vanlige). De fleste hendelsene er forbigående og forsvinner under eller kort tid etter avsluttet behandling.

Forbigående ustøhet i begynnelsen av behandlingen ble rapportert svært vanlig i en klinisk studie av lydfobi. Hos mer enn halvparten av hundene som fikk ataksi i denne kliniske studien, opphørte symptomene av seg selv i løpet av 24 timer til tross for fortsatt behandling, og innen 48 timer hos halvparten av de resterende hundene.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1, men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1, men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter)

Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at legemidlet ikke har virket, bør dette meldes til din veterinær.

7. DYREART SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Hund

8. DOSERING FOR HVER MÅLART, TILFØRSELSVEI(ER) OG TILFØRSELSMÅTE

Idiopatisk epilepsi

Tablettene gis i munnen i en dose på 10 mg til 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Tablettene kan deles for riktig dosering i henhold til den individuelle hundens kroppsvekt. Gjenværende delt tablett skal brukes ved neste dose.

Den nødvendige dosen vil variere mellom hunder og avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad. Den anbefalte startdosen av imepitoin er 10 mg per kg kroppsvekt to ganger daglig.

Start behandlingen i henhold til hundens kroppsvekt i kg og doseringstabellen. Hvis anfallene ikke er tilfredsstillende redusert etter minimum 1 ukes behandling med aktuell dose skal den behandlende veterinær revurdere hunden. Forutsatt at veterinærpreparatet er godt tolerert av hunden, kan dosen økes med 50-100 % per gang inntil maksimal dose på 30 mg per kg kroppsvekt gitt 2 ganger daglig.

Biotilgjengeligheten er større når veterinærpreparatet administreres til fastende hunder. Tidspunktet for administrering av tablettene bør være konsekvent i forhold til fôring.

Antall tabletter (som skal gis to ganger daglig) for oppstart av epilepsibehandling:

Dose: 10 mg/kg to ganger daglig	Antall tabletter per administrering	
	Kroppsvekt (kg)	100 mg tablett
5	1/2	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 1/2	
15,1 – 20		1/2
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 1/2
Over 60		2

Lydfobi

Tablettene gis i munnen i en dose på 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt to ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom.

Hver tablett kan deles for riktig dosering i henhold til den individuelle hundens kroppsvekt.

Start behandlingen 2 dager før forventet lydepisode og fortsett gjennom lydepidosen. Gi tabletter i henhold til hundens kroppsvekt i kg og doseringstabellen nedenfor.

Biotilgjengeligheten er større når veterinærpreparatet administreres til fastende hunder. Tidspunktet for administrering av tablettene bør være konsekvent i forhold til fôring.

Antall tabletter (som skal gis to ganger daglig) til lydfobibehandling:

Dose: 30 mg/kg to ganger daglig	Antall tabletter per administrering	
	Kroppsvekt (kg)	100 mg tablett
2,5 – 3,9	1	
4 – 5,9	1 1/2	
6 – 7,9	2	
8 – 10,9	3	
11 – 15,9		1
16 – 22,9		1 1/2
23 – 29,9		2
30 – 36,9		2 1/2
37 – 43,9		3
44 – 49,9		3 1/2
50 – 55,9		4
56 – 71,9		4 1/2
72 – 80		5

9. OPPLYSNINGER OM KORREKT BRUK

Tablettene kan deles for nøyaktig dosering i henhold til den individuelle hundens kroppsvekt.

10. TILBAKEHOLDELSESTID(ER)

Ikke relevant.

11. SPESIELLE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPPBEVARING

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette veterinærpreparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette veterinærpreparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter

Utl.dato.

12. SPESIELLE ADVARSLER

Idiopatisk epilepsi

Som en følge av epilepsiens natur vil den farmakologiske responsen på behandlingen variere. Med behandling vil noen hunder være uten anfall, noen hunder vil få en reduksjon av antall anfall, mens andre vil være ikke-responderende. Med bakgrunn i dette må det gjøres en grundig vurdering før en stabil hund overføres fra pågående antiepileptisk behandling til imepitoin.

Hos ikke-responderende hunder kan en økning i anfallsfrekvensen observeres. Hvis anfallene ikke blir tilstrekkelig kontrollert, bør ytterligere diagnostiske tiltak og annen antiepileptisk behandling vurderes. Når overføringen av en hund fra en antiepileptisk behandling til en annen er medisinsk indisert, bør dette gjøres gradvis og under adekvat klinisk oppfølging.

Effekten av veterinærpreparatet hos hunder med status epilepticus og mange påfølgende anfall (cluster anfall) er ikke undersøkt. Derfor bør imepitoin ikke brukes som primær behandling hos hunder med cluster anfall eller status epilepticus.

Det ble ikke observert tap av krampestillende effekt (toleranseutvikling) under kontinuerlig behandling på 4 uker i de eksperimentelle studier med 4 ukers varighet.

Fra de begrensede studiene som er tilgjengelig kan ingen endelig konklusjon trekkes av imepitoin effektivitet som tilleggsbehandling til fenobarbital, kaliumbromid og/eller levetiracetam (se pkt. "Interaksjon").

Lydfobi

Effekt ved reduksjon av angst og redsel forbundet med lydfobi er ikke undersøkt hos hunder yngre enn 12 måneder.

Inntil 2 dagers medisinerings av hunden før forventet lydfobi kan være nødvendig for å oppnå optimal angstdempende effekt. Se avsnittet "Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte".

Spesielle forholdsregler for bruk til dyr

Sikkerheten av veterinærpreparatet er ikke blitt undersøkt i hunder som veier mindre enn 5 kg eller hos hunder der det foreligger sikkerhetsaspekter som nyre-, lever-, mage-/tarmsjukdom eller annen sykdom.

Angstdempende midler som virker på benzodiazepinreseptorsetet, slik som imepitoin, kan medføre at fryktbasert atferd ikke hemmes. Veterinærpreparatet kan derfor medføre økt eller redusert aggresjonsnivå.

Hos hunder med en anamnese med aggresjonsproblemer skal det foretas en grundig nytte/risiko undersøkelse før behandling. Denne undersøkelsen kan omfatte vurdering av utløsende faktorer eller situasjoner forbundet med tidligere aggressive episoder. Før oppstart av behandling i disse tilfellene skal atferdsterapi eller henvisning til atferdsspesialist vurderes. Hos disse hundene skal ytterligere

tiltak for å minimere risikoen for aggresjonsproblemer i så fall iverksettes før behandling startes.

Milde atferdsendringer eller muskulære forstyrrelser har vært observert hos hunder ved brå avslutning av behandling med imepitoin.

Indikasjonen for behandling av lydfohi er basert på en pivotal feltstudie som undersøkte 3 dagers behandling i forbindelse med en lydepisode med fyrverkeri. Lengre behandlingsvarighet ved lydfohi skal være i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Det bør overveies å bruke et atferdsendringsprogram.

Spesielle forholdsregler for personen som håndterer veterinærpreparatet

Inntak av dette veterinærpreparatet kan forårsake svimmelhet, sløvhet og kvalme. Om mennesker, spesielt barn, utilsiktet inntar tabletter, søk straks legehjelp og vis legene pakningsvedlegget eller etiketten. For å hindre utilsiktet inntak av tablettene, bør lokket settes på flasken umiddelbart etter uttak av nødvendig antall tabletter for en behandling.

Drektighet og diegiving

Bruk av veterinærpreparatet er ikke anbefalt til hannhunder som brukes til avl eller tisper under drektighet eller diegiving. Se også pkt. "Overdosering".

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Preparatet har vært brukt i kombinasjon med fenobarbital, kaliumbromid og/eller i et lite antall tilfeller med levetiracetam og ingen skadelige kliniske interaksjoner ble observert (se pkt. "Spesielle advarsler").

Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter)

I tilfeller av gjentatt overdosering på opptil 5 ganger den høyeste anbefalte dosen på 30 mg imepitoin per kg kroppsvekt, har virkninger på nervesystemet og virkninger på mage-/tarmkanalen samt forbigående forlengelse av QT intervaller blitt sett. Ved slike doser er symptomene vanligvis ikke livstruende og forsvinner som regel innen 24 timer hvis det blir gitt symptomatisk behandling.

De nevrologiske virkningene kan omfatte tap av oppretningsreflekser (tap av balanse), nedsatt aktivitet, lukkede øyne, tåreflod, tørre øyne og nystagmus (unormale øyebevegelser).

Ved 5 ganger den anbefalte dosen, kan redusert kroppsvekt observeres.

I hannhunder som fikk administrert 10 ganger den øvre anbefalte dose, er diffus atrofi av sædproduserende tubuli i testiklene og tilhørende redusert antall spermier, blitt sett. Se også pkt. "Drektighet og diegiving".

13. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER FOR HÅNDTERING AV UBRUKT LEGEMIDDEL, RESTER OG EMBALLASJE

Legemidler må ikke slippes ut med avløpsvann eller kastes i husholdningsavfall. Spør veterinæren hvordan du skal kvitte deg med legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene er med på å beskytte miljøet.

14. DATO FOR SISTE GODKJENTE PAKNINGSVEDLEGG

Detaljert informasjon om dette veterinærlegemidlet finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. YTTERLIGERE INFORMASJON

Kliniske forsøk ved epilepsi

I et Europeisk feltforsøk som sammenlignet effekten av imepitoin med fenobarbital i 226 hunder med nylig diagnostisert idiopatisk epilepsi, ble 45 % av tilfellene fra imepitoin-gruppen og 20 % fra fenobarbital-gruppen ekskludert fra effektanalysen av årsaker som inkluderte manglende respons på behandling. Hos de resterende hundene (64 hunder får Pexion og 88 hunder får fenobarbital) ble følgende kliniske resultater observert: Gjennomsnittlig frekvens av generaliserte anfall ble redusert fra 2,3 anfall per måned i imepitoin-gruppen og av 2,4 anfall per måned fenobarbital-gruppen til 1,1 anfall per måned i begge gruppene etter 20 ukers behandling. Forskjellen mellom imepitoin og fenobarbital-gruppen i anfallsfrekvens per måned etter behandling (justert for forskjellen i utgangspunktet) var 0,004, 95 % KI [-0,928, 0,935]. I løpet av evalueringsfasen på 12 uker var andelen av hunder uten generaliserte anfall 47 % (30 hunder) i imepitoin gruppen og 58 % (51 hunder) i fenobarbital gruppen.

Selv om effekten av behandlingen kan være utilstrekkelig er imepitoin likevel ansett å være en egnet alternativ behandling hos noen hunder på grunn av sin sikkerhetsprofil.

Sikkerheten ved begge behandlingene ble evaluert med data fra alle inkluderte dyr (dvs sikkerhetsdatamed 116 dyr i imepitoin-gruppen og 110 dyr i fenobarbital-gruppen). Stigende doser av fenobarbital var assosiert med stigende nivåer av leverenzymene ALT, AP, ASAT, GGT og GLDH. Til sammenligning økte ingen av de fem enzymene med økende doser imepitoin. Det ble observert en svak økning av kreatininværdier i forhold til utgangspunktet hos imepitoin-behandlede hunder. Den øvre grensen på konfidensintervallet for kreatinin forble innenfor referanseområdet ved alle prøver. I tillegg ble færre tilfeller notert med polyuri (10 % mot 19 % av hundene), polydipsi (14 % mot 23 %) og uttalt sedasjon (14 % mot 25 %) når man sammenligner imepitoin til fenobarbital. Det henvises til «Bivirkninger» for ytterligere opplysninger.

I et amerikansk feltforsøk, ble effekten av imepitoin (fast dose på 30 mg/kg 2 ganger daglig) sammenlignet med placebo, i 151 hunder med idiopatisk epilepsi under en behandlingsperiode på 84 dager. Andelen av hunder uten generaliserte anfall var 21 % (21 hunder av 99; 95 % KI [0,131; 0,293]) i imepitoin-gruppen og 8 % (4 hunder av 52; 95 % KI [0,004; 0,149]) i placebo-gruppen. 25 % av hundene responderte ikke på behandling med imepitoin (samme eller økning i frekvensen av anfall).

Klinisk forsøk ved lydfobi

I et placebokontrollert feltforsøk med en behandlingsvarighet på 3 dager, ble effekten av imepitoin undersøkt hos hunder diagnostisert med lydfobi under det tradisjonelle nyttårsfyrværkeriet. Til effektanalyse var 226 hunder (104 imepitoin, 122 placebo) kvalifiserte (minst én dose legemiddel og data til evaluering av koblede primære endepunkter), og følgende resultater ble observert for de to koblede primære endepunktene:

1. Eiers vurdering av total effekt av studiebehandling (basert på tegn under en lydepisode og sammenligning med tegn under en tidligere lydepisode(r) uten behandling: Kumulative odds for en god eller utmerket effekt var signifikant høyere i imepitoingruppen sammenlignet med placebogruppen (oddsforhold = 4,689; $p < 0,0001$, 95 % KI [2,79; 7,89]).
2. Eierrapportert mål for hundens angstsymptomer (basert på Lincolns lydfølsomhetsskala) under en lydepisode: Samlet poeng viste en statistisk signifikant behandlingseffekt i favør av imepitoin med en forskjell i angstpoeng mellom imepitoin og placebo på -6,1; $p < 0,0001$, 95 % KI [-8,6; -3,6].

Pakningsstørrelser:

Flaske med 30, 100 eller 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.