

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Pexion 100 mg comprimidos para cães

Pexion 400 mg comprimidos para cães

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido contém:

Substância ativa:

Imepitoína 100 mg

Imepitoína 400 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos ranhurados brancos, oblongos, com a inscrição “I 01” (100 mg) ou “I 02” (400 mg) num dos lados.

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s) alvo

Cães

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Redução da frequência de convulsões generalizadas devido a epilepsia idiopática em cães para administração após avaliação cuidadosa de opções de tratamento alternativas.

Para a redução da ansiedade e do medo associados à fobia ao ruído em cães.

4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não administrar em animais com insuficiência hepática grave, perturbações renais graves ou perturbações cardiovasculares graves.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Epilepsia idiopática

A resposta farmacológica à imepitoína pode variar e a eficácia pode não ser completa. Em tratamento, alguns cães ficarão livres de convulsões, noutros cães será observada uma redução no número de convulsões, enquanto outros serão não-responsivos. Por este motivo, deve ser efetuada uma análise cuidadosa antes de tomar a decisão de mudar um cão estabilizado para a imepitoína, de um tratamento diferente. Nos não-responsivos, pode ser observado um aumento da frequência de convulsões. Caso as convulsões não tenham sido adequadamente controladas, devem ser consideradas medidas de diagnóstico adicionais e outro tratamento antiepilético. Quando é medicamente necessária uma transição entre terapias antiepiléticas diferentes, esta deve ser efetuada gradualmente e com supervisão clínica adequada.

Não foi investigada a eficácia do medicamento veterinário em cães com estado epilético e convulsões

agrupadas. Portanto, a imepitoína não deve ser administrada como tratamento primário em cães com convulsões agrupadas e estado epilético.

Em estudos experimentais com a duração de 4 semanas, não foi observada perda de eficácia anticonvulsiva (desenvolvimento de tolerância) durante o tratamento contínuo de 4 semanas.

Não é possível retirar conclusões definitivas sobre a eficácia da imepitoína como uma terapia adicional ao fenobarbital, brometo de potássio e/ou levetiracetam a partir dos estudos limitados disponíveis (ver a secção 4.8).

Fobia ao ruído

A eficácia na redução da ansiedade e do medo associados à fobia do ruído não foi testada em cães com menos de 12 meses.

Para atingir a eficácia ansiolítica ideal em cães com fobia de ruído podem ser necessários até 2 dias de pré-tratamento. Ver secção 4.9 (Posologia e via de administração).

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

A segurança do medicamento veterinário não foi testada em cães com peso inferior 2 kg ou em cães com preocupações relativas a segurança tais como distúrbios renais, hepáticos, cardíacos, gastrointestinais ou outras doenças.

Os medicamentos ansiolíticos que atuam no local do recetor da benzodiazepina, como a imepitoína, podem levar à desinibição de comportamentos baseados no medo. O medicamento veterinário pode, portanto, resultar num aumento ou diminuição nos níveis de agressividade.

Em cães com histórico de problemas de agressão, uma avaliação cuidadosa de risco-benefício deve ser efetuada antes do tratamento. Esta avaliação pode incluir a consideração de incitar fatores ou situações associados a episódios agressivos anteriores. Antes de iniciar o tratamento nesses casos, a terapia comportamental ou o encaminhamento para um médico veterinário especialista em comportamento devem ser considerados. Nestes cães, medidas adicionais para mitigar o risco de problemas de agressão devem ser implementadas conforme apropriado antes do início do tratamento.

Podem ser observados sinais comportamentais ligeiros ou musculares em cães após a cessação abrupta do tratamento com imepitoína.

A justificação para o tratamento da fobia do ruído é baseada num estudo de campo crucial que investigou um curso de 3 dias de tratamento para um evento de ruído associado a fogos-de-artifício. Os tempos de tratamento mais longos para a fobia do ruído devem ser da avaliação benefício-risco do médico veterinário. Deverá considerar-se a integração de um programa de modificação comportamental.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

A ingestão deste medicamento veterinário pode causar tonturas, letargia e náusea. Em caso de ingestão accidental especialmente por uma criança, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Para prevenir a ingestão accidental de comprimidos, a tampa do frasco deve ser repostada imediatamente depois de se retirar o número de comprimidos necessários para uma administração.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Epilepsia idiopática

Em estudos pré-clínicos e clínicos, foram observadas as seguintes reações adversas ligeiras e geralmente de carácter transitório referentes aos casos de epilepsia, por ordem decrescente de frequência: ataxia, emese, polifagia no início do tratamento, sonolência (muito frequente), hiperatividade, apatia, polidipsia, diarreia, desorientação, anorexia, hipersalivação, poliúria (comum),

prolapso da membrana nictitante e diminuição da visão (relatos isolados).

Na prática clínica, em cães com epilepsia, a agressão foi reportada pouco frequentemente e o aumento da sensibilidade ao som e ansiedade foram raramente reportados. Estes sinais estão potencialmente relacionada com o tratamento. Eles também poderão estar presentes durante o período pré-ictal ou pós-ictal ou como a alteração de comportamento que ocorre como parte da própria doença.

Foi observada uma ligeira elevação dos níveis de creatinina plasmática, ureia e colesterol em cães tratados com imepitoína; no entanto, geralmente este aumento não ultrapassou os intervalos de referência normais e não esteve associado a quaisquer observações ou reações clinicamente relevantes.

Fobia ao ruído

Os efeitos secundários que se seguem foram observados durante estudos clínicos e pré-clínicos efetuados como suporte à fobia ao ruído: ataxia, aumento do apetite, letargia (muito comum); emese, agressividade (comum) (ver secção 4.5); hiperatividade, sonolência, hipersalivação (pouco frequentes). A maioria destes sintomas são passageiros e devem desaparecer durante ou pouco tempo após o fim do tratamento.

Ataxia transitória foi relatada muito comumente durante um ensaio clínico para fobia de ruído e ocorreu no início do curso de tratamento. Em mais de metade dos cães que sofreram ataxia durante este ensaio clínico, os sinais desapareceram espontaneamente no espaço de 24 horas, apesar da continuação do tratamento, e na metade dos restantes cães, no prazo de 48 horas.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando eventos adversos)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados)

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A administração do medicamento veterinário não é recomendada em cães machos reprodutores ou em cadelas durante a gestação e a lactação (ver a secção 4.10).

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O medicamento veterinário foi administrado em combinação com o fenobarbital, brometo de potássio e/ou num pequeno número de casos com levetiracetam e não foram observadas interações clínicas prejudiciais (ver a secção 4.4).

4.9 Posologia e via de administração

Epilepsia idiopática

Administração oral com um intervalo de dose de 10 mg a 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, duas vezes ao dia, aproximadamente de 12 em 12 horas. Cada comprimido pode ser partido ao meio para a obtenção da dose adequada de acordo com o peso corporal individual do cão. Qualquer metade restante do comprimido deve ser administrada na toma seguinte.

A dose necessária vai variar consoante o animal e dependerá da gravidade da perturbação.

A dose inicial recomendada de imepitoína é de 10 mg por kg de peso corporal, duas vezes por dia.

Iniciar a terapia utilizando o peso corporal em kg e a tabela de dosagem. Se as convulsões não forem reduzidas adequadamente após um período mínimo de 1 semana de tratamento com a dose atual, o médico veterinário assistente deverá reavaliar o cão. Assumindo que o medicamento veterinário é bem tolerado pelo cão, a dose pode ser aumentada em incrementos de 50 a 100%, até uma dose máxima de 30 mg por kg, administrada duas vezes por dia.

A biodisponibilidade é superior quando administrado em cães que se encontram em jejum. O momento de administração do comprimido relativamente à alimentação deve ser sempre consistente.

Número de comprimidos aconselhado (a administrar duas vezes por dia) para o início do tratamento da epilepsia:

Dose: 10 mg/kg duas vezes por dia	Número de comprimidos por administração	
	Peso corporal (kg)	Comprimido de 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
Mais de 60		2

Fobia ao ruído

Administrar oralmente uma dose de 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, duas vezes ao dia, com intervalo de, aproximadamente, 12 horas.

Cada comprimido pode ser dividido ao meio para uma dosagem apropriada de acordo com o peso corporal individual do cão.

Iniciar a terapia 2 dias antes do dia do evento de ruído esperado e continue a administração durante o evento de ruído, usando o peso corporal em kg e a tabela de dosagem abaixo.

A biodisponibilidade é maior quando administrada a cães em jejum. O momento da administração do comprimido em relação à alimentação deve ser mantido consistente.

Número de comprimidos (a ser administrados 2 vezes por dia) para o tratamento da fobia ao ruído:

Dose: 30 mg/kg duas vezes por dia	Número de comprimidos por administração	
	Peso corporal (kg)	Comprimidos de 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 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

No caso de sobredosagem repetida de até 5 vezes a dose máxima recomendada de 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, foram observados efeitos no sistema nervoso central (SNC),

efeitos gastrointestinais e prolongamento reversível do intervalo QT. Nessas doses, os sintomas não são geralmente fatais e resolvem-se geralmente em 24 horas, mediante administração de tratamento sintomático.

Estes efeitos no SNC podem incluir perda do reflexo postural, diminuição da atividade, fechamento da pálpebra, lacrimação, secura ocular e nistagmo.

Com 5 vezes a dose recomendada, pode ser observada a diminuição do peso corporal.

Em cães machos após a administração de 10 vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram observadas atrofia difusa dos túbulos seminíferos nos testículos e redução das contagens espermáticas associada. Ver também a secção 4.7.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, Outros antiepiléticos, imepitoína
Código ATCvet: QN03AX90

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A imepitoína é uma substância de ação central, com propriedades ansiolíticas e antiepiléticas, que atravessa a barreira hematoencefálica, sem envolvimento de transporte ativo ou depuração ativa, tendo como resultado um equilíbrio imediato entre o plasma e o cérebro. Aqui, atua como um agonista parcial com baixa afinidade do recetor de benzodiazepina.

O efeito ansiolítico da imepitoína é mediado pelo receptor GABA_A. A imepitoína também inibe as convulsões por potenciação dos efeitos inibidores mediados pelo recetor GABA_A sobre os neurónios e além disso, a imepitoína tem um fraco efeito de bloqueio do canal de cálcio, o que pode contribuir para as suas propriedades anticonvulsivas.

Ensaio clínico com epilepsia

Num ensaio de campo Europeu que comparou a eficácia da imepitoína com o fenobarbital em 226 cães com epilepsia idiopática recentemente diagnosticada, 45% dos casos do grupo da imepitoína e 20% do grupo do fenobarbital foram excluídos da análise de eficácia por motivos que incluíram falha de resposta ao tratamento. Nos cães restantes (64 cães para o Pexion e 88 cães para o fenobarbital), foram observados os seguintes resultados clínicos: Frequência média de convulsões generalizadas foi reduzida de 2,3 convulsões por mês no grupo da imepitoína e de 2,4 convulsões por mês no grupo do fenobarbital para 1,1 convulsões por mês em ambos os grupos após 20 semanas de tratamento. A diferença entre os grupos da imepitoína e do fenobarbital na frequência de convulsões por mês após o tratamento (ajuste para a diferença base) foi de 0,004, 95% IC [-0,928, 0,935]. Durante a fase de avaliação de 12 semanas, a proporção de cães livres de convulsão generalizada foi de 47% (30 cães) no grupo da imepitoína e de 58% (51 cães) no grupo do fenobarbital.

A segurança de ambos os tratamentos foi avaliada na análise completa do conjunto de dados (ou conjunto de dados de segurança, i.e. 116 animais no grupo da imepitoína e 110 animais no grupo do fenobarbital). Doses crescentes de fenobarbital foram associadas com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ALT, FA, AST, GGT e GLDH. Em comparação, nenhuma das cinco enzimas aumentou com doses crescentes de imepitoína. Em cães tratados com imepitoína foi observado um aumento ligeiro dos valores de creatinina comparados com os valores base. No entanto, o limite superior do intervalo de confiança para a creatinina permaneceu dentro dos intervalos de referência normais em todas as visitas. Adicionalmente, foram notados menos eventos adversos para poliúria (10% vs 19% dos cães), polidipsia (14% vs 23%) e sedação significativa (14% vs 25 %) quando comparando a imepitoína ao

fenobarbital. Por favor consultar a secção 4.6 do RCM para mais detalhes sobre as reações adversas.

Num ensaio de campo nos EUA que comparou a eficácia da imepitoína numa dose fixa de 30 mg/kg duas vezes por dia com um placebo em 151 cães com epilepsia idiopática durante um período de tratamento de 84 dias, a proporção de cães livres de convulsão generalizada foi de 21% (21 cães em 99; 95 % IC [0,131; 0,293]) no grupo da imepitoína e 8% (4 cães em 52; 95% IC [0,004; 0,149]) no grupo placebo. 25% dos cães não responderam ao tratamento com imepitoína (igual ou aumento da frequência de convulsões).

Ensaio clínico na fobia ao ruído

Num ensaio de campo controlado por placebo com uma duração de tratamento de 3 dias, a eficácia da imepitoína foi investigada em cães diagnosticados com fobia ao ruído durante os tradicionais fogos-de-artifício de Ano Novo. Para a análise de eficácia, 226 cães (104 de imepitoína, 122 de placebo) foram elegíveis (pelo menos uma dose de medicação e dados para avaliação de parâmetros finais co-primários), e os seguintes resultados foram observados para os dois pontos co-primários:

1. Os proprietários dos animais avaliaram o efeito geral do tratamento do estudo (baseado em sinais durante um evento de ruído e uma comparação com sinais durante um evento de ruído anterior sem tratamento: as hipóteses cumulativas de um efeito bom ou excelente foram significativamente maiores no grupo de imepitoína em comparação com o grupo placebo (probabilidade = 4.689; $p < 0.0001$, 95% CI [2.79;7.89]).
2. Os proprietários dos animais reportaram a medição dos sintomas de ansiedade dos seus cães (com base na Escala Lincoln de sensibilidade ao som) durante um evento de ruído: A soma da sua pontuação demonstrou um efeito de tratamento estatisticamente significativo favorecendo a imepitoína com uma diferença na pontuação de ansiedade entre imepitoína e placebo de -6,1; $p < 0,0001$, 95% CI [-8.6;-3.6].

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os estudos de farmacocinética indicam que a imepitoína é bem absorvida (> 92 %) após administração oral e que não ocorre nenhum efeito de primeira passagem pronunciado. Após administração oral de comprimidos de imepitoína a 30 mg/kg sem alimentos, as concentrações máximas no sangue são rapidamente atingidas, com um T_{max} de cerca de 2 horas, uma C_{max} de cerca de 18 µg/ml. A coadministração de comprimidos de imepitoína com alimentos reduz a AUC total em 30% mas não produz alterações significativas no T_{max} e na C_{max} . Não ocorrem diferenças específicas relacionadas com o género.

Distribuição

A linearidade da dose ocorre ao longo do intervalo de dose terapêutica da imepitoína.

A imepitoína tem um volume de distribuição relativamente elevado (579 a 1548 ml/kg).

A ligação às proteínas plasmáticas *in-vivo* da imepitoína nos cães é baixa (60 a 70%). Não se espera, portanto, qualquer interação com compostos altamente ligados às proteínas. Não ocorre acumulação de imepitoína no plasma após administração repetida, depois de atingido o estado estacionário.

Metabolismo

A imepitoína é consideravelmente metabolizada antes da eliminação. Os perfis de metabolitos na urina e nas fezes revelaram quatro metabolitos inativos principais, que são formados por modificação oxidativa.

Eliminação

A imepitoína é rapidamente eliminada do sangue (Cl = 260 a 568 ml/horas/kg) com uma semivida de eliminação de aproximadamente 1,5 a 2 horas. A maioria da imepitoína e os seus metabolitos são excretados pela via fecal e não pela via urinária, portanto não se esperam grandes alterações na farmacocinética nem acumulação em cães com insuficiência renal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina
Hipromelose
Estearato de magnésio
Amido glicolato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Apresentações de frasco de polietileno de alta densidade contendo 30, 100 ou 250 comprimidos, com fecho de segurança para crianças.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALEMANHA

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 25.02.2013
Data da última renovação: 21.11.2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no website da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Não aplicável.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

55216 Ingelheim/Rhein

ALEMANHA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa para 30, 100 e 250 comprimidos

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Pexion 100 mg comprimidos para cães
Pexion 400 mg comprimidos para cães
imepitoína

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Imepitoína 100 mg
Imepitoína 400 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos
100 comprimidos
250 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Cães

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.
Administração oral.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP. {mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

USO VETERINÁRIO. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALEMANHA

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de 100 comprimidos (400mg) e 250 comprimidos (100mg e 400mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Pexion 100 mg comprimidos para cães
Pexion 400 mg comprimidos para cães
imepitoína

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Imepitoína 100 mg
Imepitoína 400 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 comprimidos
250 comprimidos

5. ESPÉCIES-ALVO

Cães

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.
Administração oral.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA**9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO****10. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.{mês/ano}

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO

USO VETERINÁRIO.

14. MENÇÃO "MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALEMANHA

16. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco de 30 comprimidos (100 and 400 mg) e 100 comprimidos (100 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Pexion 100 mg comprimidos para cães
Pexion 400 mg comprimidos para cães
imepitoína

2. COMPOSIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES

30 comprimidos
100 comprimidos

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

5. INTERVALO DE SEGURANÇA

6. NÚMERO DO LOTE

Lot { número }

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP. { mês/ano }

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

USO VETERINÁRIO

B. FOLHETO INFORMATIVO

**FOLHETO INFORMATIVO PARA:
Pexion 100 mg comprimidos para cães
Pexion 400 mg comprimidos para cães**

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela liberação dos lotes:
Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
ALEMANHA

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Pexion 100 mg comprimidos para cães
Pexion 400 mg comprimidos para cães
imepitoína

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Comprimidos ranhurados brancos, oblongos, com a inscrição “I 01” (100 mg) ou “I 02” (400 mg) num dos lados. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

Um comprimido contém:

Imepitoína 100 mg
Imepitoína 400 mg

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Redução da frequência de convulsões generalizadas devido a epilepsia idiopática em cães para administração após avaliação cuidadosa de opções de tratamento alternativas.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes.
Não administrar em animais com insuficiência hepática grave, perturbações renais graves ou perturbações cardiovasculares graves.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Epilepsia idiopática

Em estudos pré-clínicos e clínicos para a epilepsia, foram observadas as seguintes reações adversas, ligeiras e geralmente de carácter transitório, por ordem decrescente de frequência: ataxia (perda de coordenação), emese (vômitos), polifagia (aumento do apetite) no início do tratamento (muito frequente), letargia (sonolência) (muito comum), hiperatividade (muito mais ativo do que o habitual), apatia, polidipsia (aumento da sede), diarreia, desorientação, anorexia (perda de apetite), hipersalivação (aumento da produção de saliva), poliúria (aumento da produção de urina) (comum), prolapso da membrana nictitante (terceira pálpebra visível) e diminuição da visão (relatos isolados).

Na prática clínica com cães epiléticos, a agressão foi reportada pouco frequentemente e o aumento da sensibilidade ao som e ansiedade foram raramente reportadas. Estes sintomas estão potencialmente

relacionados com o tratamento. Também poderão estar presentes durante o período pré-ictal ou pós-ictal ou como uma alteração de comportamento que ocorre como parte da própria doença.

Foi observada uma ligeira elevação dos níveis de creatinina plasmática, ureia e colesterol em cães tratados com imepitoína; no entanto, geralmente este aumento não ultrapassou os intervalos de referência normais e não esteve associado a quaisquer observações ou reações clinicamente relevantes.

Fobia ao ruído

Os efeitos secundários que se seguem foram observados durante estudos clínicos e pré-clínicos efetuados como suporte à fobia ao ruído: ataxia (perda de coordenação), aumento do apetite, letargia (muito comum); emese (vómitos), agressividade (comum) (ver a secção "Precauções especiais de utilização"); hiperatividade, letargia (sonolência), hipersalivação (pouco frequentes). A maioria destes sintomas são passageiros e desaparecem durante ou pouco tempo após o fim do tratamento.

Ataxia transitória foi relatada muito comumente durante um ensaio clínico para fobia de ruído e ocorreu no início do curso de tratamento. Em mais de metade dos cães que sofreram ataxia durante este ensaio clínico, os sinais desapareceram espontaneamente no espaço de 24 horas, apesar da continuação do tratamento, e na metade dos restantes cães, no prazo de 48 horas.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando eventos adversos)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados)

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Cães

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Epilepsia idiopática

Administração oral com um intervalo de dose de 10 mg a 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, duas vezes ao dia, aproximadamente de 12 em 12 horas. Cada comprimido pode ser partido ao meio para a obtenção da dose adequada de acordo com o peso corporal individual do cão. Qualquer metade restante do comprimido deve ser administrada na toma seguinte.

A dose necessária vai variar consoante o animal e dependerá da gravidade da perturbação.

A dose inicial recomendada de imepitoína é de 10 mg por kg de peso corporal, duas vezes por dia.

Iniciar a terapia utilizando o peso corporal em kg e a tabela de dosagem. Se as convulsões não forem reduzidas adequadamente após um período mínimo de 1 semana de tratamento com a dose atual, o médico veterinário assistente deverá reavaliar o cão. Assumindo que o medicamento veterinário é bem tolerado pelo cão, a dose pode ser aumentada em incrementos de 50 a 100%, até uma dose máxima de 30 mg por kg, administrada duas vezes por dia.

A biodisponibilidade é superior quando administrado em cães que se encontram em jejum. O momento de administração do comprimido relativamente à alimentação deve ser sempre consistente.

Número de comprimidos aconselhado (a administrar duas vezes por dia) para o início do tratamento da epilepsia:

Dose: 10 mg/kg duas vezes por dia	Número de comprimidos por administração	
	Peso corporal (kg)	Comprimido de 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
Mais de 60		2

Fobia ao ruído

Administrar oralmente uma dose de 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, duas vezes ao dia, com intervalo de, aproximadamente, 12 horas.

Cada comprimido pode ser dividido ao meio para uma dosagem apropriada de acordo com o peso corporal individual do cão.

Iniciar a terapia 2 dias antes do dia do evento de ruído esperado e continue a administração durante o evento de ruído, usando o peso corporal em kg e a tabela de dosagem abaixo.

A biodisponibilidade é maior quando administrada a cães em jejum. O momento da administração do comprimido em relação à alimentação deve ser mantido consistente.

Número de comprimidos (a ser administrados 2 vezes por dia) para o tratamento da fobia ao ruído:

Dose: 30 mg/kg duas vezes por dia	Número de comprimidos por administração	
	Peso corporal (kg)	Comprimidos de 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

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Cada comprimido pode ser partido ao meio para a obtenção da dose correta de acordo com o peso corporal individual do cão.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem e no frasco depois de EXP.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Epilepsia idiopática

Devido à natureza da epilepsia, a resposta farmacológica ao tratamento pode variar. Alguns cães ficarão livres de convulsões, noutros cães será observada uma redução no número de convulsões, enquanto outros serão não-responsivos. Por este motivo, deve ser efetuada uma análise cuidadosa antes de tomar a decisão de mudar um cão estabilizado para a imepitoína, de um tratamento diferente. Nos não-responsivos, pode ser observado um aumento da frequência de convulsões. Caso as convulsões não tenham sido adequadamente controladas, devem ser consideradas medidas de diagnóstico adicionais e outro tratamento antiepilético. Quando é medicamente necessária uma transição entre terapias antiepiléticas diferentes, esta deve ser efetuada gradualmente e com supervisão clínica adequada.

Não foi investigada a eficácia do medicamento veterinário em cães com estado epilético e convulsões agrupadas. Portanto, a imepitoína não deve ser administrada como tratamento primário em cães com convulsões agrupadas e estado epilético.

Em estudos experimentais com a duração de 4 semanas, não foi observada perda de eficácia anticonvulsiva (desenvolvimento de tolerância) durante o tratamento contínuo de 4 semanas.

Não é possível retirar conclusões definitivas sobre a eficácia da imepitoína como uma terapia adicional ao fenobarbital, brometo de potássio e/ou levetiracetam a partir dos estudos limitados disponíveis (ver a secção "Interações").

Fobia ao ruído

A eficácia da redução da ansiedade e do medo associados à fobia ao ruído não foi testada em cães com menos de 12 meses.

Até 2 dias de pré-tratamento podem ser necessários para atingir a eficácia ansiolítica ideal em cães com fobia ao ruído. Ver a secção "Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração".

Precauções especiais para a utilização em animais

A segurança do medicamento veterinário não foi testada em cães com peso inferior 2 kg ou em cães com preocupações relativas a segurança tais como distúrbios renais, hepáticos, cardíacos, gastrointestinais ou outras doenças.

Os medicamentos ansiolíticos que atuam no local do recetor da benzodiazepina, como a imepitoína, podem levar à desinibição de comportamentos baseados no medo. O medicamento veterinário pode, portanto, resultar num aumento ou diminuição nos níveis de agressividade.

Em cães com histórico de problemas de agressão, uma avaliação cuidadosa de risco-benefício deve ser efetuada antes do tratamento. Esta avaliação pode incluir a consideração de incitar fatores ou situações associados a episódios agressivos anteriores. Antes de iniciar o tratamento nesses casos, a terapia comportamental ou o encaminhamento para um médico veterinário especialista em comportamento devem ser considerados. Nestes cães, medidas adicionais para mitigar o risco de problemas de

agressão devem ser implementadas conforme apropriado antes do início do tratamento.

Podem ser observados sinais comportamentais ligeiros ou musculares em cães após a cessação abrupta do tratamento com imepitoína.

A justificação para o tratamento da fobia do ruído é baseada num estudo de campo crucial que investigou um curso de 3 dias de tratamento para um evento de ruído associado a fogos-de-artifício. Os tempos de tratamento mais longos para a fobia do ruído devem ser da avaliação benefício-risco do médico veterinário. Deverá considerar-se a integração de um programa de modificação comportamental.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

A ingestão deste medicamento veterinário pode causar tonturas, letargia e náusea. Em caso de ingestão accidental especialmente por uma criança, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Para prevenir a ingestão accidental de comprimidos, a tampa do frasco deve ser repostada imediatamente depois de se retirar o número de comprimidos necessários para uma administração.

Gestação e lactação

A administração do medicamento veterinário não é recomendada em cães machos reprodutores ou em cadelas durante a gestação e a lactação. Ver também a secção “Sobredosagem”.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

O medicamento veterinário foi administrado em combinação com o fenobarbital, brometo de potássio e/ou num pequeno número de casos com levetiracetam e não foram observadas interações clínicas prejudiciais (ver a secção “Advertências especiais”).

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

No caso de sobredosagem repetida de até 5 vezes a dose máxima recomendada de 30 mg de imepitoína por kg de peso corporal, foram observados efeitos neurológicos, gastrointestinais e prolongamento reversível do intervalo QT.

Nessas doses, os sintomas não são geralmente fatais e resolvem-se geralmente em 24 horas, mediante administração de tratamento sintomático.

Estes efeitos neurológicos podem incluir perda do reflexo postural (perda de equilíbrio), diminuição da atividade, fechamento da pálpebra, lacrimação (lágrimas excessivas), secura ocular (falta de lágrimas) e nistagmo (movimentos oculares involuntários).

Com 5 vezes a dose recomendada, pode ser observada a diminuição do peso corporal.

Em cães machos após a administração de 10 vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram observadas atrofia difusa dos túbulos seminíferos nos testículos e redução das contagens espermáticas associada. Ver também a secção “Gestação e lactação”.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos. Pergunte ao seu médico veterinário como deve eliminar os medicamentos que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a proteção do ambiente.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Encontram se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no website da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Ensaio clínico em epilepsia

Num ensaio de campo Europeu que comparou a eficácia da imepitoína com o fenobarbital em 226 cães com epilepsia idiopática recentemente diagnosticada, 45% dos casos do grupo da imepitoína e 20% do grupo do fenobarbital foram excluídos da análise de eficácia por motivos que incluíram falha de resposta ao tratamento. Nos cães restantes (64 cães para o Pexion e 88 cães para o fenobarbital), foram observados os seguintes resultados clínicos: Frequência média de convulsões generalizadas foi reduzida de 2,3 convulsões por mês no grupo da imepitoína e de 2,4 convulsões por mês no grupo do fenobarbital para 1,1 convulsões por mês em ambos os grupos após 20 semanas de tratamento. A diferença entre os grupos da imepitoína e do fenobarbital na frequência de convulsões por mês após o tratamento (ajuste para a diferença base) foi de 0,004, 95% IC [-0,928, 0,935]. Durante a fase de avaliação de 12 semanas, a proporção de cães livres de convulsão generalizada foi de 47% (30 cães) no grupo da imepitoína e de 58% (51 cães) no grupo do fenobarbital.

Embora a eficácia possa não ser completa, a imepitoína é considerada uma opção de tratamento adequada em alguns cães devido ao seu perfil de segurança.

A segurança de ambos os tratamentos foi avaliada na análise completa do conjunto de dados (ou conjunto de dados de segurança, i.e. 116 animais no grupo da imepitoína e 110 animais no grupo do fenobarbital). Doses crescentes de fenobarbital foram associadas com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ALT, FA, AST, GGT e GLDH. Em comparação, nenhuma das cinco enzimas aumentou com doses crescentes de imepitoína. Em cães tratados com imepitoína foi observado um aumento ligeiro dos valores de creatinina comparados com os valores base. No entanto, o limite superior do intervalo de confiança para a creatinina permaneceu dentro dos intervalos de referência normais em todas as visitas. Adicionalmente, foram notados menos eventos adversos para poliúria (10% vs 19% dos cães), polidipsia (14% vs 23%) e sedação significativa (14% vs 25 %) quando comparando a imepitoína ao fenobarbital. Por favor consultar a secção “Reações adversas” para mais detalhes.

Num ensaio de campo nos EUA que comparou a eficácia da imepitoína numa dose fixa de 30 mg/kg duas vezes por dia com um placebo em 151 cães com epilepsia idiopática durante um período de tratamento de 84 dias, a proporção de cães livres de convulsão generalizada foi de 21% (21 cães em 99; 95 % IC [0,131; 0,293]) no grupo da imepitoína e 8% (4 cães em 52; 95% IC [0,004; 0,149]) no grupo placebo. 25% dos cães não responderam ao tratamento com imepitoína (igual ou aumento da frequência de convulsões).

Ensaio clínico na fobia ao ruído

Num ensaio de campo controlado por placebo com uma duração de tratamento de 3 dias, a eficácia da imepitoína foi investigada em cães diagnosticados com fobia ao ruído durante os tradicionais fogos-de-artifício de Ano Novo. Para a análise de eficácia, 226 cães (104 de imepitoína, 122 de placebo) foram elegíveis (pelo menos uma dose de medicação e dados para avaliação de parâmetros finais co-primários), e os seguintes resultados foram observados para os dois pontos co-primários:

1. Os proprietários dos animais avaliaram o efeito geral do tratamento do estudo (baseado em sinais durante um evento de ruído e uma comparação com sinais durante um evento de ruído anterior sem tratamento: as hipóteses cumulativas de um efeito bom ou excelente foram significativamente maiores no grupo de imepitoína em comparação com o grupo placebo (probabilidade = 4.689; $p < 0.0001$, 95% CI [2.79;7.89]).
2. Os proprietários dos animais reportaram a medição dos sintomas de ansiedade dos seus cães (com base na Escala Lincoln de Sensibilidade ao Som) durante um evento de ruído: A soma da pontuação demonstrou um efeito de tratamento estatisticamente significativo favorecendo a imepitoína com uma diferença na pontuação de ansiedade entre imepitoína e placebo de -6,1; $p < 0,0001$, 95% CI [-8.6;-3.6].

Dimensão da embalagem:

Frasco de 30, 100 ou 250 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.