

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Phenotab Flavoured 25 mg tabletki dla psów

Phenotab Flavoured 25 mg Tablets for dogs [RMS and other CMS]

Phenotab 25 mg Tablet for dogs [FR]

Epibarb vet. 25 mg Tablet for dogs [DK, FI, SE]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera:

Substancja czynna

Fenobarbital 25 mg

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała, nakrapiana brązowymi plamkami, okrągła, wypukła tabletki z linią podziału w kształcie krzyża po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na 2 lub 4 równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Zapobieganie napadom drgawkowym spowodowanym uogólnioną padaczką.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną, dowolną substancję pomocniczą lub inne barbiturany.

Nie stosować u zwierząt z ciężkim schorzeniem wątroby.

Nie stosować u zwierząt z poważnymi zaburzeniami nerek lub zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjenta, początkowo po upływie 2–3 tygodni od rozpoczęcia terapii, a następnie co 4–6 miesięcy. Należy mieć świadomość tego, że skutki niedotlenienia mogą spowodować podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych po napadzie padaczkowym.

Długoterminowe leczenie fenobarbitem wywołuje habituację oraz uzależnienie, co może prowadzić do spontanicznego nawrotu objawów wskutek nagłego przerwania terapii.

W celu osiągnięcia skuteczności terapii konieczne jest podawanie tabletek codziennie o tej samej porze.

W trakcie leczenia u jednych psów w ogóle nie występują napady padaczkowe, u innych dochodzi jedynie do zmniejszenia ich liczby, a u niektórych psów nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Wymagane jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u zwierząt z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek, hipowolemią, niedokrwistością oraz zaburzeniami czynności serca lub układu oddechowego.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się poddać ocenie czynność wątroby. Poprzez zastosowanie możliwie najniższej skutecznej dawki można zminimalizować lub opóźnić wystąpienie hepatotoksycznych działań niepożądanych.

Fenobarbital może zwiększać aktywność fosfatazy alkalicznej i transaminaz w surowicy. Mogą one wykazywać zmiany niepatologiczne, lecz zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i transaminaz w surowicy może również oznaczać hepatotoksyczność. Zatem w przypadku podejrzenia hepatotoksyczności, zalecane jest wykonanie badań czynności wątroby.

Odstawienie fenobarbitalu lub przejście ze stosowania lub do stosowania innego rodzaju terapii przeciwpadaczkowej powinno być dokonywane stopniowo, aby uniknąć wzrostu częstotliwości występowania napadów padaczkowych.

U ustabilizowanych pacjentów z padaczką należy zachować ostrożność w razie zmiany na inny produkt zawierający fenobarbital.

Tabletki są aromatyzowane. Aby uniknąć przypadkowego spożycia, należy przechowywać tabletki w miejscu niedostępnym dla zwierząt.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Barbiturany mogą powodować nadwrażliwość. Osoby o znanej nadwrażliwości na barbiturany powinny unikać kontaktu z produktem.

Przypadkowe połknięcie może wywołać zatrucie i może być śmiertelne, zwłaszcza u dzieci. Należy dołożyć wszelkich starań, aby uniemożliwić dzieciom kontakt z produktem. Aby zapobiec przypadkowemu połknięciu, należy przechowywać ten produkt w oryginalnym opakowaniu. Przechowując niewykorzystaną część tabletki do czasu ponownego użycia, należy włożyć ją w otwarte miejsce w blisterze, a następnie wsunąć blister z powrotem do pudełka tekturowego. W razie przypadkowego połknięcia, należy natychmiast poszukać pomocy medycznej oraz pokazać lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Fenobarbital ma działanie teratogenne i może być toksyczny dla płodu i dzieci karmionych piersią. Może on wywierać wpływ na rozwój mózgu i prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych. Fenobarbital przenika do mleka matki. Kobiety w ciąży, kobiety w wieku rozrodczym oraz kobiety karmiące piersią powinny unikać przypadkowego połknięcia wskutek kontaktu produktu z dłońmi, a następnie przeniesienia go do ust, a także długotrwałego kontaktu produktu ze skórą.

Aby zminimalizować kontakt produktu ze skórą, zaleca się stosowanie jednorazowych rękawic ochronnych podczas podawania produktu.

Po użyciu należy dokładnie umyć ręce.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania polifagii, poliurii i polidypsji, jednak działania te mają zazwyczaj charakter przejściowy i zanikają w miarę kontynuowania przyjmowania leku. Do rozwoju toksyczności może dojść w przypadku podawania dawek powyżej 20 mg/kg/dobę lub gdy stężenie fenobarbitalu w surowicy przekroczy 45 µg/ml.

Na początku terapii mogą wystąpić ataksja i sedacja, jednak działania te mają zazwyczaj charakter przejściowy i zanikają u większości, lecz nie u wszystkich, pacjentów w miarę kontynuowania przyjmowania leku. Niektóre zwierzęta mogą wykazywać paradoksalną nadpobudliwość, zwłaszcza po rozpoczęciu terapii po raz pierwszy. Objaw ten nie jest związany z przedawkowaniem, dlatego nie ma potrzeby zmniejszenia dawki. Gdy stężenia w surowicy osiągają górne granice zakresu terapeutycznego, częstym problemem jest sedacja i ataksja. Duże stężenia w osoczu mogą być związane z hepatotoksycznością. Fenobarbital może wywierać szkodliwy wpływ na komórki macierzyste ze szpiku kostnego. Konsekwencjami tego są immunotoksyczna pancytopenia i/lub neutropenia. Działania te zanikają po odstawieniu leczenia. Leczenie psów fenobarbitem może obniżać u nich poziom TT4 lub FT4 w surowicy, jednak nie musi to wskazywać na hipotyroidyzm. Terapia zastępcza hormonami tarczycy powinna być wdrażana jedynie w przypadku obecności objawów klinicznych tej choroby.

Jeżeli działania niepożądane są poważne, zalecane jest obniżenie podawanej dawki.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża:

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały wpływ fenobarbitalu podczas rozwoju prenatalnego, zwłaszcza poprzez powodowanie trwałych zmian rozwojowych układu nerwowego i płciowego. Uważa się, że obserwowane u noworodków tendencje do krwawień są związane z leczeniem fenobarbitem podczas ciąży.

Występowanie padaczki u matki może być dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń rozwoju u płodu. Z tego względu, jeśli to tylko możliwe, należy nie dopuszczać do ciąży u suk z padaczką. Podejmując decyzję o leczeniu w czasie ciąży, należy porównać ryzyko powstania większej liczby wad wrodzonych z ryzykiem związanym z zawieszeniem leczenia na czas ciąży. Nie zaleca się przerywania leczenia, lecz stosowanie możliwie najniższej dawki.

Fenobarbital przenika przez łożysko, a w przypadku stosowania wysokich dawek, nie można wykluczyć wystąpienia (odwracalnych) objawów zespołu odstawiennego u noworodków.

Nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego podczas ciąży u psów.

Laktacja:

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Fenobarbital jest wydzielany w niewielkich ilościach do mleka, dlatego należy dokładnie obserwować karmione szczenięta pod kątem występowania działań niepożądanych w postaci sedacji. W razie ich wystąpienia rozwiązaniem może być wczesne odstawienie szczeniąt od matki. Jeżeli senność/działanie sedacyjne (mogące wpływać na zdolność do ssania) pojawia się u nowonarodzonych osesków, wskazane jest przejście na karmienie sztuczne.

Nie udowodniono bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego podczas laktacji u psów.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dawka terapeutyczna fenobarbitalu stosowana w terapii przeciwpadaczkowej może w istotny sposób indukować białka osocza, (takie jak α 1-kwaśna glikoproteina, AGP), wiążące leki. Fenobarbital może osłabiać aktywność niektórych leków (np. leków przeciwpadaczkowych, chloramfenikolu, kortykosteroidów, doksycykliny, beta-blokerów i metronidazolu) poprzez zwiększanie tempa metabolizmu za pomocą indukcji enzymów metabolizujących leki w mikrosomach wątroby. Należy

zatem zwracać szczególną uwagę na farmakokinetykę i dawki jednocześnie podawanych leków. W przypadku szerokiej gamy leków (na przykład cyklosporyny, hormonów tarczycy i teofiliny) ich stężenie w osoczu ulega znacznemu obniżeniu podczas jednoczesnego podawania fenobarbitalu. Jednoczesne stosowanie z innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (jak na przykład narkotyczne leki przeciwbólowe, pochodne morfiny, fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe, kломipramina i chloramfenikol) może nasilać działanie fenobarbitalu. Cymetydyna i ketokonazol są inhibitorami enzymów wątrobowych. Stosowanie ich jednocześnie z fenobarbitem może powodować wzrost stężenia fenobarbitalu w surowicy. Fenobarbital może zmniejszać wchłanianie gryzeofulwiny. Stosowanie jednocześnie z bromkiem potasu zwiększa ryzyko zapalenia trzustki. Nie zaleca się stosowania fenobarbitalu w tabletkach w skojarzeniu z prymidonem, ponieważ prymidon ulega metabolizowaniu głównie do fenobarbitalu. Leki takie jak: chinolony, antybiotyki β -laktamowych w dużych dawkach, teofilina, aminofilina, cyklosporyna i propofol mogą obniżać próg drgawkowy. Leki mogące wpływać na próg napadów padaczkowych powinno się stosować wyłącznie w razie konieczności oraz kiedy nie istnieją żadne bezpieczniejsze, alternatywne możliwości.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg fenobarbitalu na kg masy ciała (co odpowiada 1 tabletkę na 10 kg), podawane dwa razy na dobę.

Linia podziału w kształcie krzyża pozwala na podzielenie tabletki na dwie równe części (12,5 mg fenobarbitalu) lub na cztery równe części (6,25 mg fenobarbitalu). Podzielone tabletki należy zużyć podczas kolejnego podawania.

Aby zapewnić skuteczność terapii, tabletki muszą być podawane codziennie o tej samej porze.

Stężenia stacjonarne w surowicy są osiągane nie wcześniej niż po upływie 1–2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Pełne działanie leku nie rozwija się przed upływem dwóch tygodni i w związku z tym, w tym czasie nie należy zwiększać dawek.

Najlepiej dokonywać wszelkich zmian dawki początkowej na podstawie skuteczności klinicznej, stężenia fenobarbitalu we krwi oraz występowania działań niepożądanych.

Oznaczanie poziomu leku we krwi ma kluczowe znaczenie w prawidłowej terapii. Stężenia fenobarbitalu, które uznawane są za skuteczne terapeutycznie wahają się od 15 do 40 $\mu\text{g/ml}$.

Z powodu różnic w wydalaniu fenobarbitalu oraz różnic wrażliwości, końcowe dawki skuteczne mogą się znacznie różnić u różnych pacjentów (od 1 mg do 15 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę).

W przypadku niewystarczającej skuteczności terapeutycznej, dawkowanie można zwiększać etapami, za każdym razem o 20%, jednocześnie przeprowadzając monitorowanie poziomu fenobarbitalu w surowicy.

Jeśli nie udaje się w satysfakcjonujący sposób zapobiegać występowaniu napadów padaczkowych, a maksymalne stężenie wynosi około 40 $\mu\text{g/ml}$, należy rozważyć zweryfikowanie rozpoznania i/lub dodać do protokołu leczenia drugi lek przeciwpadaczkowy (taki jak bromki).

Stężenia w osoczu powinno się zawsze interpretować w połączeniu z obserwowaną odpowiedzią na terapię oraz pełną oceną kliniczną obejmującą również monitorowanie pod kątem występowania działań toksycznych u każdego zwierzęcia.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Objawy przedawkowania są następujące:

- depresja ośrodkowego układu nerwowego objawiająca się w różny sposób, od snu do śpiączki,
- problemy z oddychaniem,

- problemy sercowo-naczyniowe, niedociśnienie i wstrząs prowadzący do niewydolności nerek i śmierci.

W przypadku przedawkowania należy usunąć połknięty produkt z żołądka oraz w razie potrzeby wdrożyć leczenie wspomagające układ oddechowy i sercowo-naczyniowy.

Następnie głównym celem postępowania jest intensywne leczenie objawowe i wspomagające, przy czym należy zwrócić szczególną uwagę na utrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz nerek, a także utrzymanie równowagi elektrolitowej.

Nie istnieje specyficzna odtrutka, jednak substancje stymulujące OUN (jak na przykład doksapram), mogą pobudzać ośrodek oddechowy.

4.11 Okres(-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe/barbiturany oraz ich pochodne
Kod ATC vet: QN03AA02

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Fenobarbital jest barbituranem o działaniu przeciwpadaczkowym. Fenobarbital jest stosowany w idiopatycznej postaci uogólnionej padaczki u psów. Fenobarbital oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, wywiera wpływ na układ neuroprzekaźnika hamującego, kwasu gamma-aminomasłowego i w ten sposób hamuje drgawki. Bardziej specyficzne działanie przeciwpadaczkowe fenobarbitalu, w porównaniu do innych barbituranów, może być związane z jego pKa (7,3). Miejscowa kwasica rozwijająca się w obrębie dotkniętego zmianami/aktywnego obszaru układu nerwowego powoduje, że większa ilość fenobarbitalu ulega transformacji do jego aktywnej postaci.

Barbiturany wywołują indukcję enzymów i w ten sposób przyspieszają swoją własną degradację.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jako słaby kwas, fenobarbital dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym u psów, jednak najwyższe stężenie w osoczu osiągane jest nie wcześniej niż po upływie od 1,5 do 6 godzin po podaniu. Wiązanie fenobarbitalu przez białka osocza wynosi 45%, a objętość dystrybucji ma wartość $0,7 \pm 0,15$ l/kg. Stężenie stacjonarne w surowicy jest osiągane po upływie 8–15,5 dnia po rozpoczęciu leczenia.

Fenobarbital jest dość dobrze rozpuszczalny w tłuszczach i powoli przenika przez barierę krew-mózg. Wskutek tego działanie barbituranów rozwija się powoli, lecz utrzymuje się przez długi czas. Dzięki umiarkowanej rozpuszczalności w tłuszczach, redystrybucja fenobarbitalu do tkanki tłuszczowej następuje powoli. Fenobarbital przekracza barierę łożyska i przenika do mleka matki.

W wątrobie fenobarbital ulega konwersji do p-hydroksy-fenobarbitalu, który, wskutek słabszego efektu przeciwpadaczkowego, nie przyczynia się już w istotny sposób do działania fenobarbitalu. Z podanej dawki leku około 25% jest wydalone w postaci niezmienionej wraz z moczem (okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 37–75 godzin), natomiast około 75% w postaci glukuronidowych i siarczanowych pochodnych p-hydroksyfenobarbitalu oraz samego p-hydroksyfenobarbitalu.

Po podawaniu dziennej dawki wynoszącej 5,5 mg fenobarbitalu na kg masy ciała przez 90 dni, odnotowuje się krótszy okres półtrwania w fazie eliminacji (obniżony z $88,7 \pm 19,6$ do $47,5 \pm 10,7$ godzin).

W warunkach zasadowych wydalenie fenobarbitalu z moczem jest przyspieszone.

Na skutek oddziaływania fenobarbitalu na mikrosomalne enzymy wątrobowe, istnieje duża zmienność indywidualna w zakresie stopnia metabolizmu fenobarbitalu.

Okresy półtrwania w fazie eliminacji różnią się nie tylko między poszczególnymi zwierzętami, lecz również w obrębie tego samego osobnika.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna uwodniona
Magnezu stearynian
Drożdże (suszone)
Aromat drobiowy

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 30 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych warunków dotyczących przechowywania produktu leczniczego weterynaryjnego. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym. Każdą pozostałą część podzielonej tabletki należy ponownie umieścić w otwartym blistrze i zużyć podczas kolejnego podawania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blister wykonany z aluminium/PVC/PE/PVDC

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 3 blistry po 10 tabletek
Pudełko tekturowe zawierające 5 blisterów po 10 tabletek
Pudełko tekturowe zawierające 10 blisterów po 10 tabletek
Pudełko tekturowe zawierające 25 blisterów po 10 tabletek

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
31303 Burgdorf
Niemcy

Tel.: +49 5136 60660

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.