

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Phenocoat 5 mg tabletki powlekane dla psów (AT, BE, BG, CY, CZ, DE, EE, EL, ES, FR, HR, HU, IE, IT, LT, LU, LV, NL, PL, PT, RO, SI, SK, UK(NI))

Phenocoat Vet 5 mg tabletki powlekane dla psów (DK/FI/IS/NO/SE)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera:

Substancja czynna:

Fenobarbital 5 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Rdzeń:
Celuloza mikrokryształiczna
Sacharyna sodowa
Wanilina
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Otoczka:
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan
Żelaza tlenek (E172):
<u>Barwnik</u>
Różowy: Żelaza tlenek czarny, Żelaza tlenek czerwony

5 mg: Różowa tabletki powlekana o głęboko wklęsłym kształcie.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Pies.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Zapobieganie napadom padaczkowym oraz zmniejszanie częstości, ciężkości i czasu trwania napadów w padaczce samoistnej.

3.3 Przeciwwskazania

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

Nie stosować u zwierząt z poważną chorobą wątroby, z poważną niewydolnością nerek lub niewydolnością układu sercowo-naczyniowego.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Decyzję o rozpoczęciu terapii lekami przeciwpadaczkowymi zawierającymi fenobarbital należy podejmować w każdym indywidualnym przypadku i powinna ona zależeć od liczby, częstości, czasu trwania i ciężkości napadów u psów

Uzasadnione jest wczesne podjęcie leczenia, ponieważ powtarzające się napady mogą prowadzić do powstania dodatkowych ognisk napadowych.

Należy monitorować stężenie fenobarbitalu w surowicy, aby móc stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Zmienność osobnicza metabolizmu fenobarbitalu jest znaczna. Z powodu autoindukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych (zob. Punkt 4.3 Dane farmakokinetyczne) może być konieczne zwiększanie z czasem dawki w celu utrzymanie tego samego stężenia w surowicy.

U niektórych psów podczas leczenia napady padaczkowe nie występują, ale u innych dochodzi jedynie do redukcji napadów padaczkowych, albo stwierdza się brak reakcji na podany lek.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Wymagana jest ostrożność u zwierząt z niewydolnością wątroby i/lub nerek, hipowolemią, niedokrwistością i niewydolnością serca lub niewydolnością oddechową.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii przeprowadzić badania diagnostyczne pacjenta (hematologiczne i biochemiczne, w tym oceniające funkcje wątroby i tarczycy), a następnie powtarzać je po 2-3 tygodniach od rozpoczęcia terapii, a później co 4-6 miesięcy.

Prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych w postaci hepatotoksyczności może zostać zmniejszone lub odsunięte w czasie poprzez zastosowanie jak najniższej skutecznej dawki.

W przypadku podejrzanej hepatotoksyczności zaleca się przeprowadzenie testów wątrobowych. W przypadku ostrej niewydolności wątroby lub przewlekłego uszkodzenia komórek wątroby konieczne jest przerwanie podawania fenobarbitalu i zastąpienie go inną terapią przeciwpadaczkową.

Wycofanie leczenia przy zastosowaniu fenobarbitalu należy przeprowadzać stopniowo, aby uniknąć nagłego wzrostu częstotliwości napadów padaczkowych.

U stabilnych pacjentów z padaczką należy zachować ostrożność przy zmianie postaci fenobarbitalu.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Fenobarbital może powodować poważne skutki, takie jak sedacja, dezorientacja, ataksja i oczopląs, a jego przypadkowe połknięcie przez dziecko może doprowadzić do śmiertelnego zatrucia. Należy zachować najwyższą ostrożność, aby dzieci nie miały kontaktu z tabletkami powlekаныmi, pozwoli to uniknąć ryzyka przypadkowego połknięcia. Tabletki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci. Przed użyciem tabletki przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:
Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	nadmierne łaknienie ¹ , nadmierne pragnienie ¹ , ospałość ¹ , wielomocz, sedacja ¹ , ataksja ¹ , podwyższone stężenie enzymów wątrobowych ² .
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	nadmierne pobudzenie ³ .
Niezbyt często (1 do 10 zwierząt/1 000 leczonych zwierząt):	dyskrazja krwi (np. niedokrwistość oraz/lub małopłytkowość oraz/lub neutropenia) ⁴ , niedobór albumin ⁴ , podwyższone stężenie lipidów w surowicy, dyskineza ⁴ , stany lękowe ⁴ , hepatotoksyczność ⁵ , zapalenie trzustki.
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	biegunka, wymioty, zapalenie skóry ⁶ , niskie stężenie tyroksyny (T4) ⁷ .

¹ Działania te mają zwykle charakter przejściowy (10-21 dni) i ustępują w trakcie dalszego podawania leku.

² Mogą one mieć związek ze zmianami niepatologicznymi, ale mogą także wynikać z hepatotoksyczności.

³ Obserwowane szczególnie na początku terapii. Ponieważ taka nadpobudliwość nie jest powiązana z przedawkowaniem, nie jest potrzebna redukcja dawki.

⁴ Odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania fenobarbitalu.

⁵ Związane z długotrwałym stosowaniem fenobarbitalu i wysokimi dawkami terapeutycznymi (> 20 mg/kg/dobę) lub wysokim stężeniem w surowicy ($\geq 35 \mu\text{g/ml}$). Wszelkie zmiany są odwracalne po przerwaniu podawania leku, jeśli zostaną rozpoznane na wczesnym etapie choroby.

⁶ Powierzchnowe martwicowe zapalenie skóry jako element zespołu nadwrażliwości na leki przeciwpadaczkowe.

⁷ Niższe stężenie całkowite T4 lub wolnego T4 w surowicy nie musi wskazywać na niedoczynność tarczycy. Leczenie zastępcze hormonami tarczycy należy rozpocząć tylko w przypadku występowania klinicznych oznak choroby.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne. Umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub do właściwych organów krajowych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Ciąża:

Badania wykazały, że fenobarbital przekracza barierę łożyskową u zwierząt laboratoryjnych i ludzi. Badania nad zwierzętami laboratoryjnymi dostarczyły dowodów na działanie teratogenne fenobarbitalu i jego wpływ na rozwój. Fenobarbital oddziałuje na rozwój prenatalny, powodując trwałe zmiany szczególnie w rozwoju neurologicznym i płciowym.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Należy rozważyć ryzyko wzrostu liczby wad wrodzonych w wyniku stosowania leku w odniesieniu do ryzyka wynikającego z zawieszenia leczenia podczas ciąży.

Laktacja:

Badania zwierząt laboratoryjnych i ludzi wykazały, że fenobarbital jest wydalany z mlekiem.

Szczenięta należy uważnie monitorować pod kątem takich skutków farmakologicznych jak sedacja. Jeżeli u karmionych noworodków pojawiają się takie objawy, jak: ospałość/sedacja (które mogłyby zaburzać ssanie), należy wybrać sztuczną metodę karmienia.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Fenobarbital indukuje zarówno białka osocza, takie jak kwaśna glikoproteina α 1 i wątrobowe enzymy mikrosomalne cytochromu P450 (CYP), które mogą prowadzić do interakcji lek-lek. Należy zatem zwracać szczególną uwagę na farmakokinetykę i dawki jednocześnie podawanych leków.

Indukcja białek osocza powoduje zwiększone wiązanie z tymi białkami i w rezultacie zmniejszenie ilości niezwiązanych substancji w osoczu. Indukcja enzymów CYP może prowadzić do zwiększonego metabolizmu substancji metabolizowanych przez te enzymy i w rezultacie mniejszego stężenia tych substancji w osoczu, w tym samego fenobarbitalu.

U zwierząt przewlekłe leczonych fenobarbitalem działanie terapeutyczne benzodiazepin, takich jak diazepam, może być słabsze. Jest to szczególnie ważne w przypadku *status epilepticus* u zwierząt przewlekłe leczonych fenobarbitalem.

Stężenie w osoczu a zatem i działanie terapeutyczne innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak lewetyracetam i zonisamid, może być zmniejszone w przypadku równoczesnego stosowania z fenobarbitalem.

Fenobarbital ma działanie synergistyczne z innymi lekami GABA-ergicznymi, takimi jak bromek potasu.

Ponieważ fenobarbital jest częściowo metabolizowany przez enzymy CYP, substancje, które hamują aktywność enzymów CYP mogą powodować wzrost stężenia fenobarbitalu w osoczu. W badaniach na ludziach, zwierzętach laboratoryjnych i *in-vitro* zidentyfikowano kilka substancji będących inhibitorami CYP. Znaczenie kliniczne opisanych interakcji przy stosowaniu tych substancji w dawkach terapeutycznych uważa się za niewielkie, nie można jednak całkowicie pominąć możliwych interakcji. Przykładami takich substancji są: ketokonazol, griseofulwin, chloramfenikol, agonisty α 2 np. medetomidyna i ksylazyna, atipamezol, propofol.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne.

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg fenobarbitalu na kg m.c., podawana dwa razy dziennie (co 12 godzin).

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

W celu osiągnięcia skutecznego leczenia tabletki należy podawać każdego dnia o tej samej porze.

Stężenie stacjonarne w surowicy osiągane jest dopiero 1-2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, dlatego początkowa skuteczność leku może się różnić i w tym czasie nie należy zwiększać dawki.

Wszelkich modyfikacji dawki początkowej należy dokonywać na podstawie skuteczności klinicznej, stężenia fenobarbitalu we krwi i występowania zdarzeń niepożądanych.

Określenie stężenia fenobarbitalu w surowicy ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia właściwej terapii. Sporządzając plan monitorowania stężenia w surowicy należy mieć na uwadze czas do osiągnięcia stężenia stacjonarnego (1-2 tygodnie) i zwiększony metabolizm z powodu autoindukcji (6 tygodni).

Stężenia fenobarbitalu uważane za skuteczne mieszczą się w przedziale 15 do 40 µg/ml, ale u większości psów do optymalnej kontroli napadów padaczkowych stężenie fenobarbitalu w surowicy powinno wynosić 25–30 µg/ml.

Ostateczne dawki mogą się znacząco różnić między pacjentami (od 1 mg do 15 mg na kg masy ciała dwa razy dziennie) z powodu różnic w wydalaniu fenobarbitalu i różnic wrażliwości.

W przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej dawkę można stopniowo zwiększać, za każdym razem po 20%, przy jednoczesnym monitorowaniu stężenia fenobarbitalu w surowicy.

Z powodu autoindukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych czas półtrwania fenobarbitalu u niektórych psów po przewlekłym leczeniu może być krótszy niż 20 godzin. W takich przypadkach w celu zminimalizowania istotnych terapeutycznie wahań stężenia leku w surowicy można rozważyć podawanie dawki co 8 godzin.

Jeżeli nie udaje się w zadowalający stopniu zapobiegać napadom padaczkowym, a maksymalne stężenie wynosi około 40 µg/ml, należy ponownie rozważyć rozpoznanie i/lub dołączyć do protokołu leczenia dodatkowy lek przeciwpadaczkowy.

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

Należy pamiętać, że tabela dawkowania ma służyć jako instrukcja podawania weterynaryjnego produktu leczniczego przy zalecanej dawce początkowej: 2,5 mg/kg. Wymieniono w niej liczbę i typ tabletek potrzebnych do podania 2,5 mg fenobarbitalu na kg masy ciała na każde podanie.

Masa ciała	Phenocoat 5 mg		Phenocoat 12,5 mg	Phenocoat 25 mg		Phenocoat 50 mg
2 kg						
4 kg						
5 kg						
7 kg		ORAZ				
10 kg						
20 kg						
30 kg					ORAZ	
40 kg						
50 kg					ORAZ	
60 kg						

W celu podania optymalnej dawki każdemu psu, należy stosować zestaw tabletek o odpowiednich rozmiarach.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Objawy przedawkowania:

- depresja ośrodkowego układu nerwowego, objawiająca się w różny sposób, od snu do śpiączki,
- zaburzenia oddychania,
- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, niedociśnienie i wstrząs prowadzący do niewydolności nerek i śmierci.

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

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, ale klirens fenobarbitalu można zwiększyć, stosując hemodializę lub dializę otrzewnową.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QN03AA02.

4.2 Dane farmakodynamiczne

Fenobarbital jest barbituranem fenylowym o działaniu przeciwpadaczkowym. Fenobarbital oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, wywierając wpływ na neuroprzebieżnik hamujący, kwas gamma-aminomasłowy (GABA). Wiadomo, że fenobarbital hamuje rozprzestrzenianie się aktywności napadowej i podwyższa próg napadu padaczkowego poprzez wiązanie receptora GABA, w ten sposób zarówno bezpośrednio aktywując kanały chlorkowe bramkowane receptorami GABA, jak i zwiększając powinowactwo GABA do własnego receptora poprzez działanie allosteryczne. Do innych proponowanych mechanizmów należy interakcja z receptorami glutaminowymi powodująca zmniejszenie pobudzających prądów postsynaptycznych i inhibicję kanałów wapniowych bramkowanych napięciem.

4.3 Dane farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym u psów wchłanianie fenobarbitalu następuje dość szybko. Najwyższe stężenie w osoczu osiągane jest po 2 do 5 godzin. Biodostępność wynosi 86%-96%. U psów stwierdzono około 10% różnicę wchłaniania między psami, którym podano fenobarbital na czczo a psami po posiłku, co wskazuje, że jeśli lek jest podawany z jedzeniem, wchłaniana jest mniejsza jego ilość.

Objętość dystrybucji wynosi ~700 ml/kg. Wiązanie przez białka osocza osiąga wartość między 45 a 60%, zależnie od stężenia leku w osoczu. Fenobarbital przenika przez barierę krew-mózg. Stosunek między stężeniem w płynie mózgowo-rdzeniowym a całkowitym stężeniem w osoczu jest prawie równy wolnej frakcji leku w osoczu.

U psów fenobarbital jest metabolizowany przede wszystkim przez wątrobowe enzymy mikrosomalne, choć do 25% leku w niezmienionej postaci jest eliminowane w procesie zależnego od pH wydalania przez nerki.

Fenobarbital jest eliminowany powoli. Okres półtrwania w fazie eliminacji znacznie różni się między poszczególnymi osobnikami, wynosi od 37 do 99 godzin. Stężenia stacjonarne zostają osiągnięte dopiero po 1-2 tygodniach leczenia przy stałych dawkach dobowych.

Fenobarbital jest silnym induktorem wątrobowych enzymów mikrosomalnych cytochromu P450 (CYP450). A zatem po przewlekłym podawaniu fenobarbitalu może on indukować własny metabolizm, powodując zwiększenie całkowitego klirensu i skrócenie okresu półtrwania na etapie eliminacji.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 30 miesięcy

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blister PVDC/PE/PVC-PVC/Aluminium/Papier zawierający 10 tabletek powlekanych.

Pudełko tekturowe zawierające 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Szczególne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub materiałów odpadowych pochodzących z tych produktów leczniczych weterynaryjnych

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alfasan Nederland B.V.

7. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD/MM/RRRR}

**9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

{DD/MM/RRRR}

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów <https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).