

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

EPITYL FLAVOUR 60 mg ad us. vet., teilbare Tabletten für Hunde

Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:

Wirkstoff: Phenobarbital 60 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette. Weisse runde Tablette, mit Kreuzbruchrille auf einer Seite.

Die Tabletten können in zwei oder vier gleich grosse Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hund

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Prävention von Krampfanfällen aufgrund von generalisierter Epilepsie bei Hunden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Tieren mit schweren Leberfunktionsstörungen.

Nicht anwenden bei Tieren mit schweren Nieren- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Nicht anwenden bei Hunden mit einem Körpergewicht unter 6 kg.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Barbituraten oder den sonstigen Bestandteilen.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Die Aufnahme einer antikonvulsiven Behandlung mit Phenobarbital, sollte für jeden Einzelfall unter Berücksichtigung von Anzahl, Häufigkeit, Dauer und Schwere der Anfälle gründlich abgewogen werden. Einige Hunde sind unter der Behandlung anfallsfrei, einige zeigen lediglich einen Rückgang der Anfallshäufigkeit und einige Hunde gelten als non-responder.

4.5 Besondere Warnhinweise für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung bei Tieren

Vorsicht ist geboten bei Tieren mit Leber-oder Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Anämie sowie kardialer und respiratorischer Funktionsbeeinträchtigung.

Das Risiko hepatotoxischer Nebenwirkungen kann verringert oder ihr Auftreten verzögert werden, indem die niedrigste wirksame Dosierung verwendet wird. Bei Langzeittherapie wird eine regelmässige Kontrolle der Leberwerte empfohlen. Es wird empfohlen, 2-3 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 4-6 Monate, eine klinische Labordiagnostik durchzuführen, und insbesondere Leberenzymaktivitäten und Gallensäuren im Serum zu bestimmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass u.a. Hypoxie zu einer Erhöhung der Leberenzymwerte nach einem Krampfanfall führt. Phenobarbital kann zudem die Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Serum erhöhen. Hierbei kann es sich um nicht-pathologische Veränderungen, aber auch um Anzeichen von Hepatotoxizität handeln. Daher werden Leberfunktionsstests empfohlen. Erhöhte Leberenzymwerte erfordern nicht immer eine Dosisreduktion von Phenobarbital, wenn die Serum-Gallensäuren im Normbereich liegen.

Bei stabil auf Phenobarbital eingestellten Patienten wird ein Wechsel zwischen verschiedenen Phenobarbitalzubereitungen nicht empfohlen.

Ist die Umstellung jedoch unvermeidlich, sind ggf. besondere Vorsichtsmassnahmen zu treffen wie: häufigere Kontrollen der Plasmakonzentrationen zur Sicherstellung therapeutischer Wirkstoffspiegel sowie engmaschigere Überwachung von Nebenwirkungen und Leberfunktionsstörungen bis zur Stabilisierung.

Das Absetzen der Behandlung oder die Umstellung von einer anderen antikonvulsiven Therapie sollte ausschleichend erfolgen, um eine Zunahme der Anfallshäufigkeit zu vermeiden.

Die Tabletten sind aromatisiert. Um eine versehentliche Einnahme zu verhindern, sollten die Tabletten ausserhalb der Reichweite von Tieren aufbewahrt werden.

Besondere Vorsichtsmassnahmen für den Anwender

Barbiturate können Überempfindlichkeit hervorrufen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Barbituraten sollten den Kontakt mit diesen Arzneimitteln vermeiden. Die versehentliche Einnahme kann Vergiftungen mit tödlichem Ausgang hervorrufen, insbesondere bei Kindern. Achten Sie streng darauf, dass Kinder nicht mit dem Arzneimittel in Berührung kommen.

Phenobarbital ist teratogen und kann bei Feten und mit Muttermilch ernährten Kindern toxisch wirken; es kann die Hirnentwicklung beeinträchtigen und zu kognitiven Störungen führen. Phenobarbital geht in die Muttermilch über. Schwangere Frauen, Frauen in gebärfähigem Alter und stillende Mütter sollten eine Einnahme des Tierarzneimittels oder einen längeren Hautkontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Es wird empfohlen, während der Anwendung Einmalhandschuhe zu tragen, um Hautkontakt zu vermeiden. Nach der Anwendung Hände gründlich waschen.

Bewahren Sie das Tierarzneimittel in der Originalverpackung auf, um eine versehentliche Einnahme zu verhindern. Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ärztlicher Rat hinsichtlich einer Barbituratvergiftung einzuholen. Zeigen Sie dem Arzt die Packungsbeilage oder das Etikett. Wenn möglich, sollte der Arzt über den Zeitpunkt und die Menge der eingenommenen Tabletten informiert werden, weil diese Angaben zur Sicherstellung einer geeigneten Behandlung beitragen.

Teile von Tabletten, die bis zur nächsten Verabreichung aufbewahrt werden, sollten im geöffneten Fach des Blisters in den Umkarton zurückgelegt werden.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Alle nachfolgend genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nur sehr selten beobachtet.

Zu Beginn der Therapie kann es gelegentlich zu Ataxie und Schläfrigkeit kommen. Diese Erscheinungen sind normalerweise nur vorübergehend und klingen bei den meisten, jedoch nicht bei allen Patienten im weiteren Behandlungsverlauf ab. Manche Tiere zeigen insbesondere zu Behandlungsbeginn eine paradoxe Übererregbarkeit. Da diese Übererregbarkeit nicht im Zusammenhang mit einer Überdosierung steht, ist eine Dosisverringerung nicht erforderlich. Bei mittleren oder höheren Wirkstoffkonzentrationen im Serum können Polyurie, Polydipsie und Polyphagie auftreten. Dem Hund soll ausreichend Wasser angeboten werden und die Fütterung nötigenfalls überprüft und angepasst werden. Wenn die Serumkonzentrationen die Obergrenze des therapeutischen Bereichs erreichen, dann werden Sedation und Ataxie häufig zu einem grossen Problem. Die Dosierung ist in einem solchen Fall zu überprüfen. Hohe Plasmakonzentrationen können mit Hepatotoxizität einhergehen.

Phenobarbital kann eine schädigende Wirkung auf die Stammzellen des Knochenmarks haben. Die Folgen sind eine immunotoxische Panzytopenie und/oder Neutropenie. Diese Reaktionen klingen nach dem Absetzen der Behandlung ab, können für die Regeneration des Knochenmarks allerdings mehrere Monate in Anspruch nehmen.

Die Behandlung von Hunden mit Phenobarbital kann zur Verminderung der Serumkonzentration von Thyroxin (TT4 oder FT4) führen, was jedoch kein Anzeichen für das Vorliegen einer klinischen Schilddrüsenunterfunktion sein muss. Eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie sollte nur begonnen werden, wenn klinische Symptome der Krankheit auftreten.

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte auf eine Behandlung mit einem alternativen antiepileptisch wirkenden Tierarzneimittel gewechselt oder die zu verabreichende Dosis überprüft und reduziert werden.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermassen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)

- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1'000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10'000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10'000 behandelten Tieren, einschliesslich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Phenobarbital überwindet die Plazentaschranke, so dass bei höheren Dosen (reversible) Entzugserscheinungen bei Neugeborenen nicht ausgeschlossen werden können.

In Studien mit Labortieren hat sich gezeigt, dass Phenobarbital Auswirkungen auf das pränatale Wachstum, insbesondere die sexuelle Entwicklung hat. Blutungsneigungen bei Neugeborenen werden mit der Behandlung mit Phenobarbital während der Trächtigkeit in Verbindung gebracht. Die Verabreichung von Vitamin K an die tragende Hündin über 10 Tage vor der Geburt kann dazu beitragen, die Auswirkungen auf den Fetus zu minimieren.

Die Sicherheit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit wurde nicht nachgewiesen. Der Nutzen der Behandlung kann die mit epileptischen Anfällen verbundenen potentiellen Risiken für den Fetus (Hypoxie und Azidose) überwiegen. Daher wird ein Absetzen der antikonvulsiven Behandlung im Falle einer Trächtigkeit nicht empfohlen, jedoch sollte die Dosis so gering wie möglich gehalten werden.

Phenobarbital geht in geringen Mengen in die Muttermilch über; Saugwelpen sollten daher im Hinblick auf unerwünschte sedierende Wirkung überwacht werden. Ein frühzeitiges Absetzen der Welpen von der Muttermilch sollte daher frühzeitig und ernsthaft geprüft werden. Wenn bei Saugwelpen Schläfrigkeit oder sedative Effekte auftreten, die den Saugvorgang beeinträchtigen können, sollte für die Welpen eine alternative Fütterungsmethode gewählt werden. Die Anwendung während Trächtigkeit und Laktation darf nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den verantwortlichen Tierarzt erfolgen. Weil jedoch Foeten aufgrund der Anwendung dieses Tierarzneimittels Schäden davontragen können und Epilepsie als erblich gilt, sollten an Epilepsie leidende Hündinnen generell nicht trächtig werden und Rüden nicht zur Zucht verwendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Eine therapeutische Phenobarbital-Dosis zur antiepileptischen Therapie kann zu einer erheblichen Induktion von Plasmaproteinen (wie des sauren Alpha-1-Glycoproteins, AGP) führen, die Arzneimittel binden.

Phenobarbital kann die Wirksamkeit gewisser Tierarzneimittel (z.B. Antiepileptika, Chloramphenicol, Kortikosteroide, Doxycyclin, Betablocker und Metronidazol) vermindern, da es durch die Induktion entsprechender Enzyme in Lebermikrosomen zu einer gesteigerten Metabolisierung führt. Daher sollten die Pharmakokinetik und Dosierung von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln besonders beachtet werden. Die Plasmakonzentrationen einer Reihe von Arzneimitteln (z.B. Ciclosporin,

Schilddrüsenhormone und Theophyllin) sind bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital vermindert. Die gleichzeitige Gabe von anderen Wirkstoffen mit zentral dämpfender Wirkung (z.B. narkotische Analgetika, Morphinderivate, Phenothiazin, Antihistaminika, Clomipramin und Chloramphenicol) kann die Wirkung von Phenobarbital verstärken.

Cimetidin und Ketokonazol sind Inhibitoren von Leberenzymen. Die gleichzeitige Anwendung mit Phenobarbital kann zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von Phenobarbital führen.

Phenobarbital kann die Resorption von Griseofulvin beeinträchtigen. Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumbromid erhöht das Risiko einer Pankreatitis.

Die Anwendung von Phenobarbital-Tabletten in Verbindung mit Primidon wird nicht empfohlen, da Primidon überwiegend zu Phenobarbital metabolisiert wird.

Folgende Arzneimittel können die Krampfschwelle herabsetzen: Chinolone, hohe Dosen von β -Lactam-Antibiotika, Theophyllin, Aminophyllin, Ciclosporin und Propofol. Arzneimittel, die die Krampfschwelle verändern können, sollten nur eingesetzt werden, wenn es unbedingt erforderlich ist und keine sichere therapeutische Alternative existiert.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur oralen Verabreichung. Die erforderliche Dosierung ist bis zu einem gewissen Grad individuell unterschiedlich und hängt von der Art und Schwere der Erkrankung ab. Die Tabletten sollten jeden Tag zur gleichen Zeit und auf die Fütterungszeiten abgestimmt verabreicht werden, um den Therapieerfolg zu optimieren.

Dosierung:

Bei Hunden sollte die Behandlung mit einer oralen Dosis von 2.5 mg pro kg Körpergewicht (entspricht 1 Tablette pro 24 kg) zweimal täglich begonnen werden.

Konstante Serumkonzentrationen (Fließgleichgewicht) werden erst ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Die volle therapeutische Wirksamkeit tritt erst nach zwei Wochen ein. Zwei Wochen nach Beginn mit einer Phenobarbital-Behandlung sollte zum ersten Mal der Serumspiegel überprüft werden.

Lassen sich die Krampfanfälle nicht zufriedenstellend kontrollieren, kann die Dosis unter Kontrolle des Phenobarbital-Serumspiegels schrittweise um jeweils 20 % gesteigert werden. Die Phenobarbital Serumkonzentrationen sollten nach dem Erreichen des Fließgleichgewichtes überprüft werden: der therapeutische Bereich liegt bei Hunden zwischen 15 $\mu\text{g/ml}$ und 40 $\mu\text{g/ml}$. Hohe Plasmakonzentrationen können hepatotoxisch sein. Wenn der Messwert unter 15 $\mu\text{g/ml}$ liegt, sollte die Dosis entsprechend angepasst werden. Bei erneutem Auftreten von Krampfanfällen kann die Dosis bis zu einer maximalen Serumkonzentration von 40 $\mu\text{g/ml}$ erhöht werden, jedoch sind hohe Plasmakonzentrationen von mehr als 35 $\mu\text{g/ml}$ mit einem erhöhten Risiko von Hepatotoxizität verbunden und sollten wenn möglich vermieden werden (Quelle: Bhatti et al., 2015: International

Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 11, 176). Blutproben sollten immer zur gleichen Zeit genommen werden. Vorzugsweise erfolgt dies kurz vor der nächsten Phenobarbital-Gabe, wenn der Plasmaspiegel am niedrigsten ist. Plasmakonzentrationen sollten bei jedem Tier im Zusammenhang mit dem beobachteten Ansprechen auf die Therapie und einer vollständigen klinischen Beurteilung einschließlich der Überprüfung auf Anzeichen von Nebenwirkungen beurteilt werden. Aufgrund klinischer Daten ist anzunehmen, dass bei einzelnen Tieren beträchtliche Schwankungen der Plasmakonzentrationen von Phenobarbital auftreten können. Diese Schwankungen können dazu führen, dass sich bei diesen Tieren die niedrigsten Plasmakonzentrationen unterhalb des durchschnittlichen therapeutisch wirksamen Minimallevels (15 µg/ml), die höchsten aber nahe am Maximallevel (40 µg/ml; Quelle: Bhatti et al., 2015) bewegen. Können bei solchen Tieren die Krampfanfälle nur unzureichend kontrolliert werden, muss eine Erhöhung der therapeutischen Dosis mit besonderer Sorgfalt durchgeführt werden, da toxische Level erreicht oder überschritten werden können. Es kann bei diesen Tieren erforderlich sein, die Spitzen- und Tiefstwerte im Plasma zu messen (Höchstwerte im Plasma werden ungefähr drei Stunden nach Eingabe erreicht). Wenn sich die Krampfanfälle nicht zufriedenstellend kontrollieren lassen und die Plasmakonzentration ungefähr 40 µg/ml beträgt, sollte die Diagnose überprüft und/oder das Therapieschema durch ein zweites Anitkonvulsivum (wie zum Beispiel Bromid) ergänzt werden.

Die Tabletten können in gleich große Hälften oder Viertel geteilt werden, um eine genaue Dosierung sicherzustellen.



Um die mit der Kreuzbruchrille versehene Tablette in Viertel zu teilen, legen Sie die Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine ebene Fläche. Üben Sie mit dem Daumen auf die Mitte der Bruchkerbe Druck aus.



Um die Tablette in zwei Hälften zu teilen, legen Sie die Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine ebene Fläche, fixieren Sie die eine Hälfte der Tablette und drücken Sie auf die andere Hälfte.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmassnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Symptome einer Überdosierung sind:

- Depression des zentralen Nervensystems, welche sich in Symptomen äußert, die von Schlaf bis Koma reichen können
- Respiratorische Probleme
- Kardiovaskuläre Probleme, Hypotonie und Schock, die zu Nierenversagen und Tod führen können.

Im Falle einer Überdosierung ist das eingenommene Arzneimittel aus dem Magen zu entfernen. Falls erforderlich, die Atmung und das Herz-Kreislaufsystem unterstützen. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Mit Hilfe von Stimulanzien des zentralen Nervensystems (z.B. Doxapram) kann das Atmungszentrum angeregt werden.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika / Barbiturate und Derivate

ATCvet-Code: QN03AA02

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Die antiepileptischen Wirkungen von Phenobarbital beruhen wahrscheinlich auf mindestens zwei Mechanismen: Eine herabgesetzte monosynaptische Übertragung führt wahrscheinlich zu einer verminderten neuronalen Erregbarkeit und zu einer Zunahme der Reizschwelle für die elektrische Stimulation im motorischen Kortex.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung von Phenobarbital an Hunde wird der Wirkstoff schnell resorbiert, maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von drei Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 86 - 96 %. Etwa 45 % der Plasmakonzentration ist proteingebunden.

Die Metabolisierung erfolgt durch aromatische Hydroxylierung der Phenylgruppe in der Parastellung. Etwa ein Drittel des Wirkstoffes wird unmetabolisiert mit dem Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit variiert individuell erheblich und liegt zwischen 40 und 90 Stunden. Konstante Serumkonzentrationen (Fließgleichgewicht) werden erst ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Nach zweimal täglicher oraler Verabreichung einer halben Tablette Phenobarbital (entsprechend 4-5 mg/kg Körpergewicht) an 16 Beagle-Hunde in 12 Stundenintervallen über einen Zeitraum von 14 Tagen, wurden maximale Serumkonzentrationen innerhalb von drei Stunden erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen variierten in dieser Gruppe zwischen 32.3 und 47.64 µg/ml, die minimalen Serumkonzentrationen variierten zwischen 12.94 und 21.05 µg/ml.

5.3 Umweltverträglichkeit

Keine Angaben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Maisstärke

Talkum

Grillfleischaroma

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Angaben zur Aufbewahrung und Haltbarkeit von Tablettenhälften: 2 Tage in der Originalverpackung.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht verwendete halbe/ geviertelte Tabletten können in den offenen Blister gelegt und bis zu 48 Stunden aufbewahrt werden. Den Blister in der Faltschachtel aufbewahren. Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterstreifen (PVC/Aluminium) mit jeweils 10 Tabletten in einer Faltschachtel à 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den geltenden Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABERIN

ufamed AG, Kornfeldstrasse 2, CH-6210 Sursee

+41 (0)58 434 46 00, info@ufamed.ch 

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Swissmedic 68'387 001 60 mg 100 Tabletten

Abgabekategorie B: Abgabe auf tierärztliche Verschreibung

(**Achtung:** Betäubungsmittelgesetz beachten!)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / ERNEUERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 06.12.2022

10. STAND DER INFORMATION

11.07.2022

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND / ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.