

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

EPITYL FLAVOUR 60 mg ad us. vet., compresse divisibili per cani

È soggetto alla legge federale sugli stupefacenti e sulle sostanze psicotrope.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Fenobarbital 60 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa. Compressa bianca circolare con linea di frattura a croce su un lato.

Le compresse possono essere divise in due o quattro parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cane

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Prevenzione delle crisi convulsive dovute ad epilessia generalizzata nel cane.

4.3 Controindicazioni

Non usare in animali con grave compromissione della funzionalità epatica.

Non usare in animali con gravi disturbi renali o cardiovascolari.

Non usare in cani con peso corporeo inferiore a 6 kg.

Non usare in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad altri barbiturici o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

La decisione di iniziare la terapia farmacologica antiepilettica con fenobarbital deve essere valutata per ogni singolo caso e dipende dal numero, dalla frequenza, dalla durata e dalla gravità delle crisi convulsive nel cane. Durante il trattamento alcuni cani non mostrano crisi convulsive, alcuni mostrano solo una riduzione delle crisi e altri vengono considerati non rispondenti al trattamento.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

Si raccomanda di prestare attenzione in animali con disfunzione renale ed epatica, ipovolemia, anemia e disfunzioni cardiache e respiratorie.

È possibile ridurre o ritardare il rischio di eventi avversi epatotossici utilizzando la dose efficace più bassa possibile. Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei parametri epatici in caso di terapia prolungata. Si raccomanda di valutare la patologia clinica del paziente 2-3 settimane dopo l'inizio del trattamento ed in seguito ogni 4-6 mesi, ad esempio misurazione degli enzimi epatici e degli acidi biliari nel siero. È importante sapere che gli effetti dell'ipossia determinano un aumento dei livelli degli enzimi epatici dopo una crisi epilettica. Il fenobarbital può incrementare l'attività della fosfatasi alcalina sierica e delle transaminasi, pertanto potrebbero essere alterazioni non patologiche, ma anche segni di epatotossicità, quindi si raccomanda di effettuare le analisi della funzionalità epatica. L'aumento dei valori degli enzimi epatici possono non richiedere una diminuzione della dose di fenobarbital, se gli acidi biliari presentano valori all'interno del range di normalità.

Nei pazienti stabilmente adattati al fenobarbital, il passaggio tra diverse formulazioni di fenobarbital non è raccomandato. Se questo non può essere evitato, si consiglia di prendere eventualmente delle precauzioni aggiuntive, incluse: una maggiore frequenza nella misurazione della concentrazione plasmatica per assicurarsi il mantenimento dei livelli terapeutici e fino alla conferma dell'avvenuta stabilizzazione, è necessario effettuare controlli più frequenti per un eventuale aumento degli eventi avversi e per disfunzione epatica.

La sospensione del trattamento o il passaggio da altri tipi di terapia antiepilettica devono essere effettuati in maniera graduale, al fine di evitare un aumento della frequenza delle crisi convulsive. Le compresse sono aromatizzate. Allo scopo di evitare l'ingestione accidentale, conservare le compresse fuori dalla portata degli animali.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

I barbiturici possono causare ipersensibilità. Le persone con nota ipersensibilità ai barbiturici devono evitare il contatto con il medicinale veterinario. L'ingestione accidentale può causare intossicazione e può essere fatale, particolarmente per i bambini. Prendere tutte le precauzioni possibili in modo che i bambini non vengano in contatto con il medicinale veterinario.

Fenobarbital è teratogeno e può essere tossico per il nascituro e per i bambini in allattamento; può influire sullo sviluppo del cervello e causare disturbi cognitivi. Fenobarbital passa nel latte materno. Donne gravide, in età di concepimento e in allattamento devono evitare l'ingestione accidentale e un prolungato contatto del medicinale veterinario con la pelle.

E' consigliabile indossare guanti usa e getta durante la somministrazione del medicinale veterinario per ridurre il contatto con la pelle. Lavarsi accuratamente le mani dopo l'uso.

Tenere il medicinale veterinario nel suo confezionamento originale per evitare l'ingestione accidentale. In caso di ingestione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico, consigliando assistenza medica per avvelenamento da barbiturici; mostrare il foglietto illustrativo o l'etichetta al medico. Se possibile, il medico deve essere informato dell'orario e della quantità ingerita, in quanto questa informazione può aiutare ad assicurare la somministrazione del trattamento appropriato. Ogni volta che una parte di compressa non utilizzata viene conservata fino al prossimo utilizzo, deve essere riposta nello spazio aperto del blister e inserita nuovamente nella scatola di cartone.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Tutte le reazioni avverse sotto indicate sono state riportate molto raramente.

Durante l'inizio della terapia possono manifestarsi atassia e sedazione, ma questi eventi sono generalmente transitori e scompaiono nella maggior parte, ma non in tutti i pazienti con la prosecuzione del trattamento. In alcuni animali può manifestarsi una ipereccitabilità paradossa, in particolare all'inizio della terapia. Poiché questa ipereccitabilità non è correlata ad un sovradosaggio, una riduzione della dose non è necessaria.

Poliuria, polidipsia e polifagia possono verificarsi a concentrazioni sieriche terapeuticamente attive medie o alte. Al cane deve essere offerta abbastanza acqua e l'alimentazione deve essere controllata e regolata se necessario. La sedazione e l'atassia possono diventare motivo di preoccupazione nel caso in cui i livelli sierici raggiungano il limite superiore del range terapeutico. Il dosaggio deve essere controllato in questo caso. Concentrazioni plasmatiche elevate possono essere associate a tossicità epatica.

Il fenobarbital può avere effetti deleteri sulle cellule staminali del midollo osseo. Possibili conseguenze sono la pancitopenia immunotossica e/o neutropenia. Tali reazioni scompaiono dopo la sospensione del trattamento. Tuttavia, la rigenerazione del midollo osseo può richiedere diversi mesi. Il trattamento del cane con fenobarbital può ridurre i livelli sierici di tiroxina (TT4 o FT4), ma non necessariamente ciò è segno di ipotiroidismo. Un trattamento sostitutivo con ormone tiroideo deve essere avviato solo in presenza dei segni clinici della malattia.

In caso di reazioni avverse gravi, passare al trattamento con un farmaco veterinario antiepilettico alternativo o rivedere e ridurre la dose da somministrare.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10'000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10'000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Il fenobarbital attraversa la barriera placentare e ad alte dosi non possono essere esclusi sintomi di astinenza (reversibili) nei neonati.

Studi su animali di laboratorio hanno evidenziato l'esistenza di effetti sullo sviluppo prenatale, in particolare sullo sviluppo sessuale, da parte del fenobarbital. Una tendenza a emorragie neonatali è stata associata al trattamento con fenobarbital durante la gravidanza. La somministrazione di vitamina K alla madre nei 10 giorni antecedenti al parto può aiutare a ridurre questi effetti sul feto.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza non è stata determinata. I benefici del trattamento possono essere maggiori dei potenziali rischi associati alle crisi epilettiche ai quali è esposto il feto (ipossia ed acidosi). Per questo, in caso di gravidanza, si sconsiglia la sospensione di un trattamento antiepilettico in corso; tuttavia, la dose deve essere la più bassa possibile.

Il fenobarbital viene escreto in piccole quantità nel latte materno; i cuccioli allattati devono essere controllati con attenzione riguardo agli effetti sedativi indesiderati. Può essere un'opzione lo svezzamento precoce. Se nei cuccioli allattati si manifestano sonnolenza/sedazione (che possono interferire con l'allattamento), deve essere adottato un metodo di alimentazione alternativo. Usare durante la gravidanza e l'allattamento solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile. Tuttavia, poiché i feti possono essere danneggiati dall'uso di questo medicinale veterinario e poiché l'epilessia è considerata ereditaria, le cagne che soffrono di epilessia non dovrebbero generalmente rimanere incinte e i maschi non dovrebbero essere usati per la riproduzione.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Una dose terapeutica di fenobarbital per la terapia antiepilettica può indurre, in maniera significativa, le proteine plasmatiche (come l' α 1-glicoproteina acida, AGP) a legarsi coi farmaci.

Il fenobarbital può ridurre l'attività di alcuni farmaci (ad esempio farmaci antiepilettici, cloramfenicolo, corticosteroidi, doxiciclina, beta bloccanti e metronidazolo) incrementando la velocità del metabolismo mediante induzione di enzimi metabolizzatori del farmaco nei microsomi epatici. Pertanto, occorre prestare particolare attenzione alla farmacocinetica e alle dosi dei farmaci somministrati contemporaneamente. La concentrazione plasmatica di una serie di farmaci (ad esempio ciclosporina, ormoni tiroidei e teofillina) diminuisce in caso di somministrazione concomitante di fenobarbital. L'uso in concomitanza con altri farmaci che esercitano un'azione depressiva centrale (come analgesici narcotici, derivati morfiniti, fenotiazine, antistaminici, clomipramina e cloramfenicolo) può aumentare l'effetto del fenobarbital.

Cimetidina e ketoconazolo sono inibitori degli enzimi epatici: l'uso concomitante con fenobarbital può indurre un aumento della concentrazione sierica di fenobarbital. Il fenobarbital può ridurre l'assorbimento della griseofulvina. L'utilizzo concomitante di bromuro di potassio aumenta il rischio di pancreatite.

L'uso di compresse di fenobarbital in concomitanza con il primidione è sconsigliato, in quanto il primidione viene prevalentemente metabolizzato in fenobarbital.

I seguenti farmaci possono far abbassare la soglia convulsiva: ad esempio, chinoloni, dosi elevate di antibiotici β -lattamici, teofillina, aminofillina, ciclosporina e propofol. I farmaci che possono alterare la soglia convulsiva vanno usati solo se realmente necessari e quando non esiste nessuna alternativa più sicura.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Per uso orale. Il dosaggio necessario differisce da individuo ad individuo e a seconda della natura e gravità del disturbo. La somministrazione delle compresse deve essere effettuata allo stesso tempo ogni giorno, e deve essere coordinata coerentemente con l'orario dei pasti per ottimizzare il successo terapeutico.

Dosaggio:

Somministrare al cane per via orale, iniziando con una dose di 2.5 mg per kg di peso corporeo (corrisponde a 1 compressa per 24 kg) due volte al giorno.

Non vengono raggiunte concentrazioni sieriche costanti prima che siano trascorse 1-2 settimane dall'inizio del trattamento. Il pieno effetto del farmaco non si manifesta per due settimane. Due settimane dopo l'inizio del trattamento con fenobarbital, i livelli sierici devono essere controllati per la prima volta.

Se le crisi epilettiche non sono sotto controllo, il dosaggio può essere aumentato del 20 % alla volta, in associazione al monitoraggio dei livelli sierici di fenobarbital. È possibile controllare la concentrazione sierica di fenobarbital dopo che è divenuta costante: il range terapeutico nei cani è compreso tra 15 $\mu\text{g/ml}$ e 40 $\mu\text{g/ml}$. Concentrazioni plasmatiche elevate possono essere associate a tossicità epatica. Se la concentrazione nel siero è inferiore a 15 $\mu\text{g/ml}$, la dose deve essere regolata di conseguenza. Se le crisi epilettiche si ripresentano la dose può essere aumentata fino a raggiungere la concentrazione sierica massima di 40 $\mu\text{g/ml}$, tuttavia, alte concentrazioni plasmatiche di più di 35 $\mu\text{g/ml}$ sono associate ad un aumento del rischio di epatotossicità e dovrebbero essere evitate se possibile (Referenza: Bhatti et al., 2015: International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res* 11, 176). È possibile eseguire alla stessa ora il prelievo di campioni ematici per determinare la concentrazione plasmatica del fenobarbital, preferibilmente quando i livelli sono più bassi, poco prima della somministrazione successiva di fenobarbital. L'interpretazione delle concentrazioni plasmatiche deve essere effettuata in associazione alla risposta alla terapia e ad una valutazione clinica completa che comprenda il monitoraggio per rilevare eventuali evidenze di effetti tossici in ciascun animale. Dati clinici suggeriscono che in alcuni animali è possibile osservare variazioni considerevoli delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbital. Tale variazione può comportare in un animale una

concentrazione plasmatica di fenobarbital al di sotto del livello terapeutico minimo (15 µg/ml) e un picco di concentrazione plasmatica vicino al livello massimo (40 µg/ml; Referenza: Bhatti et al., 2015). Se in questi animali non vi è un controllo adeguato delle crisi epilettiche, è necessario prestare attenzione quando si aumenta la dose in quanto è possibile raggiungere o superare il livello di tossicità. In questi animali, può essere pertanto necessario misurare le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital minime e massime (le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte circa 3 ore dopo la somministrazione). Se le crisi convulsive non sono sotto controllo in maniera soddisfacente e se la concentrazione massima di fenobarbital è approssimativamente di 40 µg/ml è necessario riconsiderare la diagnosi e/o aggiungere un secondo farmaco antiepilettico (come i bromuri) al protocollo terapeutico.

Le compresse possono essere divise in due o quattro parti uguali per assicurare un dosaggio accurato.



Per dividere una compressa in quattro parti, occorre posizionarla su una superficie piana con la linea di incisione rivolta verso l'alto e applicare una pressione al centro con il pollice..



Per dividere la compressa in due parti, occorre posizionarla su una superficie piana con la linea di incisione rivolta verso l'alto, tenere una metà della compressa e premere verso il basso l'altra metà.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

I sintomi del sovradosaggio sono:

- Depressione del sistema nervoso centrale, che si manifesta con segni che vanno dal sonno al coma
- Disturbi respiratori
- Disturbi cardiovascolari, ipotensione e shock con conseguente insufficienza renale e decesso.

In caso di sovradosaggio, rimuovere dallo stomaco il farmaco ingerito e fornire supporto respiratorio e cardiovascolare come necessario.

Non ci sono antidoti specifici, ma le sostanze che stimolano il SNC (come il doxapram) possono stimolare il centro del respiro.

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antiepilettici/barbiturici e derivati.

Codice ATCvet: QN03AA02

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gli effetti antiepilettici del fenobarbital sono probabilmente dovuti ad almeno due meccanismi: la riduzione della trasmissione monosinaptica che verosimilmente riduce l'eccitabilità neuronale, e l'aumento della soglia di stimolazione elettrica della corteccia motoria.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale di fenobarbital al cane, il farmaco viene rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 3 ore. La biodisponibilità è compresa fra l'86 % e il 96%. Circa il 45% della concentrazione plasmatica è legato alle proteine.

Il metabolismo avviene tramite ossidrilazione aromatica del gruppo fenilico in posizione para e circa un terzo del farmaco viene escreto inalterato con le urine.

Il tempo di emivita varia considerevolmente tra individui e oscilla da 40 a 90 ore. Non vengono raggiunte concentrazioni sieriche costanti prima che siano trascorse 1-2 settimane dall'inizio del trattamento. Dopo somministrazione orale del farmaco a 16 cani beagle per due volte al giorno, ad intervalli di 12 ore per 14 giorni, ad un dosaggio di metà compressa per cane, che corrisponde a 4-5 mg/kg, le concentrazioni plasmatiche massime raggiunte entro 3 ore variavano da 32.30 a 47.64 µg/ml, mentre le concentrazioni plasmatiche minime variavano da 12.94 µg/ml a 21.05 µg/ml.

5.3 Proprietà ambientali

Nessuna informazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Amido di mais

Talco

Aroma di carne grigliata

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

Indicazioni sulla conservazione e sulla durata di conservazione di compresse divise a metà: 2 giorni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Le mezze compresse/quarti di compresse non utilizzate possono essere messe nel blister aperto e conservate per un massimo di 48 ore. Tenere i blister nella scatola in cartone. Tenere i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Blister (PVC/Alluminio) da 10 compresse in scatole di cartone contenenti 100 compresse.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ufamed AG, Kornfeldstrasse 2, CH-6210 Sursee

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Swissmedic 68'387 001 60 mg 100 compresse

Categoria di dispensazione B: Dispensazione su prescrizione veterinaria

(**Attenzione:** osservare la legge sugli stupefacenti!)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06.12.2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11.07.2022

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.