1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Pexion 100 mg tabletter för hund
Pexion 400 mg tabletter för hund

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Aktiv substans:
Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
Laktosmonohydrat
Mikrokristallinsk cellulosa
Hypromellos
Magnesiumstearat
Natriumstärkelseglykolat

Vita, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen ”I 01” (100 mg) eller ”I 02” (400 mg) på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora halvor.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Hund.

3.2 Indikationer för varje djurslag

För reduktion av frekvensen av generaliserade anfall orsakade av idiopatisk epilepsi hos hund vid användning efter noggrann utvärdering av alternativa behandlingsmöjligheter.
För minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi hos hund.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.
Använd inte till hundar med allvarligt nedsatt leverfunktion, allvarlig njursjukdom eller allvarlig kardiovaskulär sjukdom.

3.4 Särskilda varningar

Idiopatisk epilepsi
Det farmakologiska svaret på imepitoin kan variera och effekten kan ibland vara ofullständig. Vid behandling kommer vissa hundar att bli fria från anfall, på andra hundar kommer man att kunna se en reduktion i antalet anfall, medan åter andra hundar inte kommer att svara på behandlingen. Av denna anledning skall det noggrant övervägas innan beslut tas att byta en stabiliserad hund på annan behandling till imepitoin. För de hundar som inte svarar alls kan en ökning i anfallsfrekvensen ses. Om anfallen inte skulle bli tillräckligt under kontroll, skall ytterligare diagnostik och andra behandlingar

mot epilepsi övervägas. När ett byte mellan olika antiepileptiska behandlingar är befogat, skall detta göras gradvis och under lämplig klinisk övervakning.

Effekten av läkemedlet på hundar med *status epilepticus* och klusteranfall har inte undersökts. Imepitoin bör därför inte användas som förstabehandling på hundar med klusteranfall och *status epilepticus.*

Ingen försvagning av den antikonvulsiva effekten (toleransutveckling) under kontinuerlig behandling på 4 veckor kunde obeserveras i experimentella studier som pågått i 4 veckor.

Inga definitiva slutsatser kan dras om effektiviteten av imepitoin som tilläggsbehandling till fenobarbital, kaliumbromid och/eller levetiracetam från de begränsade antal tillgängliga studier (se avsnitt 3.8).

Ljudfobi
Effekten för minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi har inte undersökts hos hundar yngre än 12 månader.

Upp till 2 dagars förbehandling kan vara nödvändigt för att uppnå optimal anxiolytisk effekt hos hundar med ljudfobi. Se avsnitt 3.9.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:
Läkemedlets säkerhet har inte testats på hundar som väger mindre än 2 kg eller på hundar med säkerhetsrisk såsom sjukdom i njurar, lever, hjärta, magtarmkanalen eller andra sjukdomar.

Anxiolytika som verkar på bensodiazepinreceptorn, såsom imepitoin, kan leda till avhämning av rädslobaserat beteende. Läkemedlet kan därför resultera i en ökning eller minskning av aggressionsnivån.

Hos hundar med aggressionsproblem i anamnesen bör en noggrann nytta/riskbedömning göras före behandlingen. Bedömningen kan innefatta beaktande av utlösande faktorer eller situationer där aggressivt beteende tidigare förekommit. Beteendeterapi eller remittering till en beteendespecialist bör i dessa fall övervägas före initiering av behandlingen. Hos dessa hundar bör om lämpligt ytterligare åtgärder för att minska risken för aggressionsproblem genomföras innan behandlingen påbörjas.

Milda beteendemässiga eller muskulära tecken kan observeras på hundar efter abrupt avslutande av behandling med imepitoin.

Indikationen för behandling av ljudfobi baserar sig på en pivotal fältstudie som undersökte 3 dagars behandling vid oljud i samband med fyrverkeri. Längre behandling av ljudfobi bör ske i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Man bör överväga att använda ett behandlingsprogram för beteendemodifikation.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:
Intag av detta läkemedel kan orsaka yrsel, letargi och illamående.

Vid oavsiktligt intag, speciellt av barn, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. För att undvika oavsiktligt intag av tabletter bör locket på flaskan sättas på omedelbart efter att det erforderliga antalet tabletter för en administrering tagits ut.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:
Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Hund:

Idiopatisk epilepsi

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Ataxi[1], somnolens[1] Kräkningar[1] Ökad aptit[1,2]
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	Hyperaktivitet[1] Apati[1], anorexi[1], polydipsi[1] Desorientering[1] Hypersalivering[1], diarré[1]Polyuri[1]
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	Aggression[3]
Sällsynta (1 till 10 av 10 000 behandlade djur):	Ökad ljudkänslighet[3] Ångest[3] Förhöjt kreatinin[4]
Mycket sällsynta (färre än 1 av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade):	Förhöjt urea[4], förhöjt kolesterol (total)[4] Blinkhinneframfall[1], nedsatt syn[1]

1 Milda och vanligtvis övergående.
2 I början av behandlingen.
3 Potentiellt behandlingsrelaterade. De kan också förekomma under den preiktala eller postiktala perioden eller som beteendeförändringar som förekommer som en del av själva sjukdomen.
4 Svag; överstiger dock i allmänhet inte normalvärden och hade inte samband med några relevanta observationer eller händelser.

Ljudfobi

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Ataxi[1,2] Ökad aptit[1,2], letargi[2]
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	Kräkningar[2] Aggresion[2]
Mindre vanliga (1 till 10 av 1 000 behandlade djur):	Hyperaktivitet[2] Somnolens[2] Hypersalivering[2]

1 Övergående. Inträffade i början av behandlingen. Hos mer än hälften av hundarna som fick ataxi under en kliniska studie försvann symtomen spontant inom 24 timmar trots fortsatt behandling, och hos hälften av de återstående hundarna försvann symtomen inom 48 timmar.
2 De flesta biverkningar är övergående och försvinner under eller kort tid efter att behandlingen avslutats.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller dennes lokala företrädare eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och laktation:
Användning rekommenderas inte för tikar under dräktighet och laktation.

Fertilitet:
Använd inte på hanhundar i avel (se avsnitt 3.10).

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedlet har använts i kombination med fenobarbital, kaliumbromid och/eller i ett litet antal fall med levetiracetam och inga skadliga kliniska interaktioner har påvisats (se avsnitt 3.4).

3.9 Administreringsvägar och dosering

Idiopatisk epilepsi
Oral administrering med ett doseringsintervall på 10 mg till 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum. Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt. Varje delad tablett skall användas vid nästföljande dosering.

Den dos som krävs varierar mellan hundar och beror på sjukdomens svårighetsgrad.
Den rekommenderade initiala dosen av imepitoin är 10 mg per kg kroppsvikt två gånger per dag.

Påbörja behandlingen genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen. Om inte anfallen reduceras tillräckligt efter minst 1 veckas behandling med aktuell dos, skall hunden åter undersökas av den behandlande veterinären. Förutsatt att det läkemedlet tolereras väl av hunden, kan dosen ökas med 50 till 100% åt gången upp till en maxdos på 30 mg per kg, två gånger dagligen.

Biotillgängligheten är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettadministreringen i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för initial behandling av epilepsi:

Dos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringstillfälle	
Kroppsvikt (kg)	100 mg tablett	400 mg tablett
5	½	
5,1–10	1	
10,1–15	1 ½	
15,1–20		½
20,1–40		1
40,1–60		1 ½
Över 60		2

Ljudfobi
Oral administrering med en dos om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum.
Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt.

Påbörja behandlingen 2 dagar före dagen för förväntat oljud och fortsätt tills oljudet är över genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen nedan.

Biotillgängligheten är större när läkemedlet ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettadministreringen i förhållande till utfodring bör hållas konstant.

Antal tabletter (som ska ges två gånger per dag) för behandling av ljudfobi:

Dos: 30 mg/kg två gånger dagligen	Antal tabletter per doseringstillfälle	
Kroppsvikt (kg)	100 mg tablett	400 mg tablett
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

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Vid upprepad överdos med upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen om 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt, har effekter noterats som är relaterade till centrala nervsystemet (CNS), gastrointestinalkanalen och reversibel förlängning av QT-intervallet. Vid sådana doser är kliniska tecken vanligtvis inte livshotande och försvinner i allmänhet inom 24 timmar om symptomatisk behandling ges.

Dessa CNS-effekter kan inkludera förlust av upprätningsreflex, minskad aktivitet, ögonlocks-tillslutning, tårsekretion, ögontorrhet och nystagmus.

Vid 5 gånger den rekommenderade dosen kan minskad kroppsvikt ses.

På hanhundar som fått 10 gånger av den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, sågs en diffus atrofi av *tubuli seminiferi* i testiklarna och tillhörande minskat spermieantal.
Se även avsnitt 3.7.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Ej relevant.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QN03AX90

4.2 Farmakodynamik

Imepitoin är en centralt verkande substans med anxiolytiska och antiepileptiska egenskaper som passerar blodhjärnbarriären utan inblandning av aktiv transport eller aktiv clearance, vilket resulterar i en omedelbar jämvikt mellan plasma och hjärna. Här verkar den som en partiell agonist med låg affinitet till bensodiazepinreceptorn.

Den anxiolytiska effekten av imepitoin medieras via $GABA_A$-receptorn. Imepitoin hämmar också anfall genom förstärkning av de $GABA_A$-receptormedierade hämmande effekterna på neuronerna. Dessutom har imepitoin en svag kalciumkanalblockerande effekt, vilket kan bidra till dess antikonvulsiva egenskaper.

Kliniska studier vid epilepsi:
I en europeiskt fältstudie där effekten av imepitoin jämfördes med fenobarbital på 226 hundar med nyligen diagnostiserad idiopatisk epilepsi, blev 45% av fallen från imepitoingruppen och 20% från fenobarbitalgruppen exkluderade från effektivitetsanalysen på grund av orsaker som inkluderade att inte svara på behandlingen. På de återstående hundarna (64 hundar för Pexion och 88 hundar för fenobarbital) sågs följande kliniska resultat: Medelfrekvensen av generaliserade anfall blev reducerad från 2,3 anfall per månad i imepitoingruppen och från 2,4 anfall per månad i fenobarbitalgruppen till 1,1 anfall per månad i båda grupperna efter 20 veckors behandling. Skillnaden mellan imepitoin- och fenobarbitalgrupperna i anfallsfrekvens per månad efter behandling (korrigerat för baslinjeskillnader) var 0,004; 95% konfidensintervall (CI) [-0,928;0,935]. Under utvärderingsfasen på 12 veckor var andelen hundar utan generaliserade anfall 47% (30 hundar) i imepitoingruppen och 58% (51 hundar) i fenobarbitalgruppen.

Säkerheten för båda behandlingarna utvärderades på hela analysdatasetet (eller säkerhetsdatasetet, det vill säga 116 djur i imepitoingruppen och 110 djur i fenobarbitalgruppen). Ökande doser av fenobarbital blev associerat med ökande nivåer av leverenzymerna ALT, AP, AST, GGT och GLDH. Vid jämförelse ökade inget av de fem enzymerna med ökande doser av imepitoin. En svag ökning av kreatinin jämfört med baslinjen observerades hos imepitoinbehandlade hundar. Den övre gränsen på konfidensintervallet för kreatinin var emellertid inom referensintervallet vid alla besök. Dessutom har färre biverkningar noterats för polyuri (10% mot 19% av hundarna), polydipsi (14% mot 23%) och uttalad sedering (14% mot 25%) vid jämförelse imepitoin och fenobarbital. Hänvisning till avsnitt 3.6 i produktresumén för ytterligare information avseende biverkningar.

I en amerikanskt fältstudie där effekten av imepitoin vid en fast dos på 30 mg/kg två gånger dagligen jämfördes med placebo på 151 hundar med idiopatisk epilepsi under en behandlingsperiod på 84 dagar, var andelen hundar utan generaliserade anfall 21% (21 hundar av 99; 95% CI [0,131;0,293]) i imepitoingruppen och 8% (4 hundar av 52; 95% CI [0,004;0,149]) i placebogruppen. 25% av hundarna svarade inte på behandlingen med imepitoin (samma eller ökad frekvens av anfall).

Kliniska studier vid ljudfobi:
Effekten av imepitoin hos hundar som diagnostiserats med ljudfobi undersöktes i en placebokontrollerad fältstudie med en behandlingslängd av 3 dagar i samband med traditionellt nyårsfyrverkeri. Med avseende på effektanalysen uppfyllde 226 hundar (104 som fick imepitoin, 122 som fick placebo) urvalskriterierna (åtminstone en dos av läkemedlet samt data för utvärdering av samprimära ändpunkter), och följande resultat observerades för de två samprimära ändpunkterna:

1. Ägarens bedömning av övergripande effekt för studiebehandlingen (baserat på tecken vid förekomst av oljud och jämförelse med tecken vid tidigare förekomst av oljud då hunden inte fått någon behandling): Den kumulativa sannolikheten för god eller utmärkt effekt var signifikant högre i imepitoingruppen jämfört med placebogruppen (oddskvot = 4,689; $p < 0,0001$; 95% CI [2,79;7,89]).
2. Ägarens rapport av hundens ångestsymtom (baserat på Lincoln Sound Sensitivity Scale) vid förekomst av oljud: Summan av poängen visade en statistiskt signifikant behandlingseffekt till fördel för imepitoin med en skillnad för ångestpoäng mellan imepitoin och placebo av -6,1; $p < 0,0001$: 95% CI [-8,6;-3,6].

4.3 Farmakokinetik

Absorption:
Farmakokinetiska studier indikerar att imepitoin absorberas väl (> 92%) efter oral administrering och att ingen tydlig första-passage-metabolism förekommer. Efter oral administrering av imepitoin-tabletter vid 30 mg/kg utan föda uppnås maximal blodkoncentration snabbt med ett T_{max} på cirka 2 timmar, ett C_{max} på cirka 18 mikrog/ml. Samtidig administrering av imepitoin-tabletter med foder reducerar den totala AUC med 30% men gav inga signifikanta förändringar i T_{max} och C_{max}. Könsspecifika skillnader förekommer inte.

Distribution:
Doslinjäritet förekommer över det terapeutiska doseringsintervallet för imepitoin.
Imepitoin har en relativt hög distributionsvolym (579 till 1 548 ml/kg). Imepitoins *in-vivo* plasmaproteinbindning hos hundar är låg (60 till 70%). Därför förväntas inga interaktioner med kraftigt proteinbundna substanser. Det förekommer ingen ackumulering av imepitoin i plasma efter upprepad administrering, när steady state är uppnått.

Metabolism:
Imepitoin metaboliseras till stor utsträckning före eliminering. Metabolitprofiler i urin och avföring uppvisade fyra väsentligen inaktiva metaboliter som är bildade genom oxidativ modifiering.

Eliminering:
Imepitoin försvinner snabbt från blodet (Cl = 260 till 568 ml/tim/kg) med en elimineringshalveringstid på ungefär 1,5 till 2 timmar. Till största del sker utsöndringen av imepitoin och dess metaboliter genom faeces istället för genom urinvägarna, på så sätt förväntas inga större farmakokinetiska förändringar och ingen ackumulering hos hundar med nedsatt njurfunktion.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Flaska av högdensitetspolyetylen som innehåller 30, 100 eller 250 tabletter med barnskyddande förslutning.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.
Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 25.02.2013

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).