

## Pexion

R<sub>x</sub>

**Boehringer Ingelheim Animal Health**

Tablett 400 mg

(Vita, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på ena sidan.)

Antiepileptika

**Djurslag:**

Hund

**Aktiv substans:**

Imepitoin

**ATC-kod:**

QN03AX90

Texten nedan gäller för:

**Pexion** tablett 100 mg och 400 mg

**FASS VET-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på veterinär produktresumé: 2018-07-05*

## Innehåll

*En tablett innehåller:* Imepitoin 100 mg/tablett; Imepitoin 400 mg/tablett.

*Hjälpämnen:* Laktosmonohydrat, mikrokristallinsk cellulos, hypromellos, magnesiumstearat och natriumstärkelseglykolat.

## Egenskaper

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<sub>A</sub>-receptorn. Imepitoin hämmar också anfall genom förstärkning av de GABA<sub>A</sub>-receptormedierade hämmande effekterna på neuronerna. Dessutom har imepitoin en svag kalciumkanalblockerande effekt, vilket kan bidra till dess antikonvulsiva egenskaper.

### **Kliniska studier vid epilepsi**

I ett europeiskt fältförsök 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 [-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 (se avsnitt Biverkningar för ytterligare information).

I ett amerikanskt fältförsök 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 behandlingstid av 3 dagar i samband med traditionellt nyårsfyrvärkeri. 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 ko-primära ändpunkter), och följande resultat observerades för de två ko-primära 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].

### **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 µg/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).

Imepitoin *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.

## **Indikationer**

För reduktion av frekvensen av generaliserade anfall orsakade av idiopatisk epilepsi hos hundar vid användning efter noggrann utvärdering av alternativa behandlingsmöjligheter.

För minskning av ångest och rädsla i samband med ljudfobi hos hund.

## **Kontraindikationer**

Använd inte vid överkänslighet mot aktiv substans eller mot något hjälpämne.

Använd inte till hundar med allvarligt nedsatt leverfunktion, allvarlig njursjukdom eller allvarlig kardiovaskulär sjukdom.

## **Försiktighet**

### **Särskilda försiktighetsåtgärder för djur**

Det veterinärmedicinska 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 ljud 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 denna produkt kan orsaka yrsel, slöhet och illamående. Vid oavsiktligt intag av läkemedlet, 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.

## **Dräktighet och laktation**

Användning av det veterinärmedicinska läkemedlet rekommenderas inte för hanhundar i avel eller för tikar under dräktighet och laktation (se avsnitt Överdoserings).

## Biverkningar

### Idiopatisk epilepsi

Följande milda och vanligtvis övergående biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier för epilepsiindikationen (ordnat efter fallande förekomst): ataxi, kräkningar, polyfagi i början av behandlingen, trötthet (mycket vanligt); hyperaktivitet, apati, polydipsi, diarré, desorientering, anorexi, hypersalivering, polyuri (vanligt); blinkhinneframfall och nedsatt syn (enstaka rapporter).

Hos hundar med epilepsi har aggressivitet rapporterats med frekvensen mindre vanlig, och ökad ljudkänslighet och ångest har efter marknadsgodkännande rapporterats med frekvensen sällsynt. Dessa tecken kan potentiellt vara behandlingsrelaterade. De kan också förekomma under den preiktala eller postiktala perioden eller som beteendeförändringar som förekommer som en del av själva sjukdomen. En svag ökning av plasmakreatinin-, urea- och kolesterolnivåer har observerats på hundar behandlade med imepitoin; dock överstiger de i allmänhet inte normalvärden och de hade inte samband med några relevanta observationer eller händelser.

### Ljudfobi

Följande biverkningar har observerats i prekliniska och kliniska studier som utfördes för indikationen ljudfobi: ataxi, ökad aptit, letargi (mycket vanligt); kräkningar, aggression (se även avsnitt Försigtighet) (vanligt); hyperaktivitet, trötthet, hypersalivering (mindre vanligt). De flesta biverkningar är övergående och försvinner under eller kort tid efter att behandlingen avslutats.

Övergående ataxi rapporterades med frekvensen mycket vanlig under en klinisk studie för indikationen ljudfobi och inträffade i början av behandlingen. Hos mer än hälften av hundarna som fick ataxi under den kliniska studien försvann symtomen spontant inom 24 timmar trots fortsatt behandling, och hos hälften av de återstående hundarna försvann symtomen inom 48 timmar.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

## 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 anfällen reduceras tillräckligt efter minst 1 veckas behandling med aktuell dos, skall hunden åter undersökas av den behandlande veterinären. Förutsatt att det veterinärmedicinska 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 det 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       | $\frac{1}{2}$  |                |
| 5,1-10  | 1              |                |
| 10,1-15 | $1\frac{1}{2}$ |                |
| 15,1-20 |                | $\frac{1}{2}$  |
| 20,1-40 |                | 1              |
| 40,1-60 |                | $1\frac{1}{2}$ |
| 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                             | $1\frac{1}{2}$                         |                |
| 6-7,9                             | 2                                      |                |
| 8-10,9                            | 3                                      |                |
| 11-15,9                           |                                        | 1              |
| 16-22,9                           |                                        | $1\frac{1}{2}$ |
| 23-29,9                           |                                        | 2              |
| 30-36,9                           |                                        | $2\frac{1}{2}$ |
| 37-43,9                           |                                        | 3              |
| 44-49,9                           |                                        | $3\frac{1}{2}$ |
| 50-55,9                           |                                        | 4              |
| 56-71,9                           |                                        | $4\frac{1}{2}$ |
| 72-80                             |                                        | 5              |

## 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 även avsnitt Observera).

## Överdoser

Vid upprepade överdos med upp till 5 gånger 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 symptomen vanligtvis inte livshotande och försvinner i allmänhet inom 24 timmar om symptomatisk behandling ges.

Dessa CNS-effekter kan inkludera förlust av upprättningsreflex, 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 sädeskanalerna i testiklarna och tillhörande minskat spermieantal. Se även avsnitt Dräktighet.

## Observera

### 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 veterinärmedicinska 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 observeras 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 Interaktioner).

### 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 avsnit Dosering).

## Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

## Förvaring

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## Förpackningsinformation

*Tablett 100 mg Vita*, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på ena sidan.

100 tablett(er) burk, receptbelagd

*Tablett 400 mg Vita*, avlånga tabletter med brytskåra och med den insatta logotypen "I 01" (100 mg) eller "I 02" (400 mg) på ena sidan.

100 tablett(er) burk, receptbelagd