

[Versiunea 9,03/2022]

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Phenocoat 5 mg comprimate filmate pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

Substanța activă:

Fenobarbital 5 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți
Nucleu:
Celuloză microcristalină
Zaharină sodică
Vanilină
Lactoză monohidrat
Amidon glicolat de sodiu (de tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Înveliș:
Poli(vinil alcool)
Talc
Dioxid de titan (E171)
Glicerol monocaprilcaprat
Laurilsulfat de sodiu
Oxid de fier (E172):
<u>Pigment:</u>
Roz: Oxid negru de fier, oxid roșu de fier

5 mg: Comprimat filmat de culoare roz cu formă concavă adâncă.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Câini.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Pentru a preveni convulsiile epileptice și pentru a reduce frecvența, severitatea și durata convulsiilor în epilepsia idiopatică.

3.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau la alte barbiturice.
Nu se utilizează la animale cu boală hepatică severă, tulburări renale sau cardiovasculare grave.

3.4 Atenționări speciale

Decizia de a începe tratamentul antiepileptic cu fenobarbital trebuie evaluată pentru fiecare caz în parte și depinde de numărul, frecvența, durata și severitatea convulsiilor la câini.
Tratamentul precoce este justificat întrucât convulsiile repetitive pot determina focare convulsive suplimentare.

Trebuie monitorizate concentrațiile serice terapeutice de fenobarbital pentru a permite utilizarea celei mai mici doze eficiente. Variabilitatea individuală în ceea ce privește metabolismul fenobarbitalului este crescută. Ca urmare a autoinducției enzimelor microzomale hepatice (vezi pct. 4.3 Farmacocinetică) ar putea fi necesare creșteri progresive ale dozei pentru a menține aceeași concentrație serică.

Unii câini nu mai dezvoltă convulsii epileptice în timpul tratamentului, în timp ce alții prezintă doar o reducere a crizelor, iar alții sunt considerați a fi fără răspuns la tratament.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Se impune prudență la animalele care prezintă afectarea funcției hepatice și/sau renale, hipovolemie, anemie și disfuncții cardiace sau respiratorii.

Se recomandă ca patologia clinică (hematologie și chimie clinică, inclusiv funcția hepatică și funcția tiroidiană) a pacientului să fie evaluată înainte de începerea tratamentului și monitorizată la intervale de 2-3 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la intervale de 4-6 luni.

Posibilitatea apariției efectelor secundare hepatotoxice poate fi diminuată sau întârziată utilizând o doză efectivă cât mai mică.

În caz de suspiciune de hepatotoxicitate se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice. În caz de insuficiență hepatică acută sau de afectare cronică a celulelor hepatice, administrarea fenobarbitalului trebuie întreruptă și înlocuită cu un alt tip de terapie antiepileptică.

Întreruperea administrării fenobarbitalului sau trecerea la sau de la un alt tip de terapie antiepileptică trebuie să se efectueze treptat, pentru a se evita accelerarea unei creșteri a frecvenței convulsiilor.

La pacienții epileptici stabiliți se impune prudență când se trece de la o formă farmaceutică de fenobarbital la alta.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Fenobarbitalul poate provoca efecte grave, cum ar fi sedare, dezorientare, ataxie, nistagmus, și poate fi letal după ingestia accidentală de către copii. Pentru a se evita ingestia accidentală trebuie avută grijă deosebită astfel încât copiii să nu vină în contact cu comprimatele filmate. Trebuie avută grijă pentru a nu lăsa comprimatele la îndemâna copiilor. Comprimatele trebuie păstrate în ambalajul original înainte de utilizare.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați-i medicului prospectul produsului sau eticheta.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Câini.

Foarte frecvente	polifagie ¹ , polidipsie ¹ , letargie ¹ ,
------------------	--

(>1 animal / 10 animale tratate):	poliurie, sedare ¹ , ataxie ¹ , enzime hepatice crescute ² .
Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):	hiperexcitație ³ .
Mai puțin frecvente (1 până la 10 animale / 1 000 de animale tratate):	discrazie sanguină (cum ar fi anemia și /sau trombocitopenia și/sau neutropenia) ⁴ , hipoalbuminemie ⁴ , lipidemie crescută, dischinezie ⁴ , anxietate ⁴ , toxicoză hepatică ⁵ , pancreatită.
Cu frecvență nedeterminată (care nu poate fi determinată din datele disponibile)	diaree, emeză, dermatită ⁶ , valori scăzute ale tiroxinei (T4) ⁷ .

¹ Aceste efecte sunt de obicei tranzitorii (10-21 zile) și dispar pe măsura continuării administrării tratamentului.

² Acestea pot fi asociate cu modificări nepatologice, dar pot reprezenta de asemenea hepatotoxicitate.

³ Observată de obicei la începerea tratamentului. Deoarece această hiperexcitație nu este legată de supradoza, nu este necesară reducerea dozei.

⁴ Reversibil cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu fenobarbital.

⁵ Asociată cu utilizarea de lungă durată a fenobarbitalului și cu doze terapeutice mari (> 20 mg/kg și zi) sau concentrații serice mari ($\geq 35 \mu\text{g/ml}$). Orice modificări sunt reversibile după întreruperea tratamentului dacă sunt identificate la începutul evoluției bolii.

⁶ Dermatită necrotică superficială care face parte din sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante (SHA).

⁷ Concentrațiile serice de T4 total sau T4 liber mai scăzute pot să nu fie o indicație de hipotiroidism. Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni trebuie început numai dacă există semne clinice de boală.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare sau reprezentantului local al acestuia, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Nu a fost stabilită siguranța produsului medicinal veterinar în timpul gestației și lactației la câine.

Gestație:

Studiile au demonstrat că fenobarbitalul traversează placenta la animalele de laborator și la om.

Studiile efectuate pe animale de laborator au demonstrat efecte teratogene și asupra dezvoltării.

Fenobarbitalul are un efect în timpul creșterii prenatale, provocând în special modificări permanente în dezvoltarea neurologică și sexuală.

Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Riscul ca tratamentul să provoace o creștere a numărului de defecte congenitale trebuie cântărit cu riscul suspendării tratamentului în timpul gestației.

Lactație:

Studiile pe animale de laborator și la om au evidențiat faptul că fenobarbitalul se excretă în lapte. Căței trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării efectelor farmacologice, cum ar fi sedarea. În caz de somnolență/efecte sedative (care ar putea interfera cu suptul) la căței nou-născuți alăptați, trebuie aleasă o metodă de supt artificială. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Fenobarbitalul induce atât proteinele plasmatice cum ar fi glicoproteina α_1 -acidă, cât și enzimele microzomale hepatice ale citocromului P450 (CYP), ceea ce poate duce la interacțiuni între medicamente. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită farmacocineticii și dozelor medicamentelor administrate concomitent.

Inducerea proteinelor plasmatice determină o legare crescută la proteinele plasmatice și, prin urmare, o fracție nelegată mai mică de substanțe în plasmă. Inducerea enzimelor CYP poate determina un metabolism mai crescut al substanțelor metabolizate de aceste enzime și, prin urmare, la o concentrație mai scăzută a substanțelor în plasmă, inclusiv a fenobarbitalului.

Efectul terapeutic al benzodiazepinelor, precum diazepamul, poate fi scăzut la animalele cărora li se administrează tratament cronic cu fenobarbital. Acest lucru este deosebit de important în cazurile de *status epilepticus* la animalele tratate cronic cu fenobarbital.

Concentrațiile plasmatice și, prin urmare, efectele terapeutice ale altor medicamente antiepileptice, cum sunt levetiracetamul și zonisamida, pot fi diminuate de fenobarbital atunci când sunt administrate concomitent.

Fenobarbitalul are acțiune sinergică cu alte medicamente GABA-ergice, precum bromura.

Deoarece fenobarbitalul este parțial metabolizat de enzimele CYP, substanțele care inhibă activitatea enzimatică a CYP pot determina o creștere a concentrației plasmatice de fenobarbital. Mai multe substanțe au fost identificate ca inhibitori ai CYP la om și la animale de laborator și/sau în studii *in vitro*. Impactul clinic al acestor interacțiuni este considerat scăzut atunci când aceste substanțe sunt utilizate în doze terapeutice, totuși posibilele interacțiuni nu pot fi excluse complet. Exemple de astfel de substanțe sunt: ketoconazol, griseofulvină, cloramfenicol, α_2 -agoniști cum sunt medetomidina și xilazina, atipamezol, propofol.

3.9 Căi de administrare și doze

Administrare orală.

Doza inițială recomandată de fenobarbital este de 2,5 mg per kg greutate corporală, administrată de două ori pe zi la interval de 12 ore (la fiecare 12 ore).

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală.

Pentru a obține un tratament de succes, comprimatele trebuie administrate la aceeași oră, în fiecare zi.

Concentrațiile serice la starea de echilibru nu sunt atinse decât după 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului și, prin urmare, eficacitatea inițială a medicamentului poate varia iar dozele nu trebuie crescute în această perioadă.

Orice ajustări ale dozei inițiale se vor efectua cel mai bine în funcție de eficacitatea clinică, de concentrațiile plasmatice de fenobarbital și de apariția evenimentelor adverse.

Determinarea concentrației serice de fenobarbital este esențială pentru asigurarea unui tratament adecvat; la stabilirea unui plan de monitorizare a concentrației serice trebuie să se aibă în vedere timpul până la atingerea stării de echilibru (1-2 săptămâni) și metabolismul crescut datorat autoinducției (6 săptămâni).

Concentrațiile de fenobarbital considerate eficiente din punct de vedere terapeutic variază între 15 și 40 $\mu\text{g/ml}$, dar la majoritatea câinilor este necesară o concentrație serică de fenobarbital cuprinsă între 25 și 30 $\mu\text{g/ml}$ pentru un control optim al crizelor.

Din cauza diferențelor în ceea ce privește excreția fenobarbitalului și a diferențelor de sensibilitate, dozele eficiente pot varia considerabil între pacienți (între 1 mg și 15 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi).

În cazul unei eficacități terapeutice insuficiente, doza poate fi crescută în trepte de câte 20%, cu monitorizarea asociată a concentrațiilor serice de fenobarbital.

Din cauza auto-inducției enzimelor microzomale hepatice, la unii câini, timpul de înjumătățire al fenobarbitalului poate fi sub 20 ore după tratamentul cronic. În aceste cazuri, pentru a reduce la minim variația relevantă din punct de vedere terapeutic a concentrațiilor serice, ar putea fi luat în considerare un interval de dozare de 8 ore.

Dacă crizele nu sunt prevenite în mod satisfăcător și dacă concentrația nivelului maxim este de aproximativ 40 $\mu\text{g/ml}$, diagnosticul trebuie reconsiderat și/sau trebuie adăugat un al doilea produs antiepileptic la protocolul de tratament.

Concentrațiile plasmatice trebuie interpretate întotdeauna în asociere cu răspunsul observat la tratament și cu o evaluare clinică completă, inclusiv monitorizarea prezenței efectelor toxice la fiecare animal.

Rețineți că acest tabel de dozare este conceput ca un ghid pentru administrarea produsului medicinal veterinar la doza inițială recomandată pentru fiecare administrare: 2,5 mg/kg. Acesta indică numărul și tipul de comprimate necesare pentru administrarea de fenobarbital 2,5 mg per kg greutate corporală per administrare.

Greutate corporală	Phenocoat 5 mg	Phenocoat 12,5 mg	Phenocoat 25 mg	Phenocoat 50 mg
2 kg				
4 kg				
5 kg				
7 kg	 ȘI			
10 kg				
20 kg				
30 kg			 ȘI	
40 kg				
50 kg			 ȘI	
60 kg				

Trebuie utilizată o combinație adecvată de dimensiuni ale comprimatelor în vederea administrării dozei optime pentru fiecare câine.

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

Simptomele de supradozaj sunt:

- deprimare a sistemului nervos central, demonstrată prin simptome care variază de la somn la comă,
- compromiterea funcției respiratorii,
- compromiterea funcției cardiovasculare, hipotensiune arterială și șoc care determină insuficiență renală și deces.

În caz de supradozaj se elimină comprimatele ingerate din stomac și se acordă asistență respiratorie și cardiovasculară, după caz.

Obiectivele principale ale tratamentului sunt terapia intensivă simptomatică și de susținere, acordându-se o atenție deosebită menținerii funcțiilor cardiovasculare, respiratorii și renale și menținerii echilibrului electrolitic.

Nu există un antidot specific, dar clearance-ul fenobarbitalului poate fi îmbunătățit prin hemodializă sau dializă peritoneală.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

3.12 Perioade de așteptare

Nu este cazul.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QN03AA02.

4.2 Farmacodinamie

Fenobarbitalul este un barbituric fenilic cu proprietăți antiepileptice. Fenobarbitalul acționează la nivel central și afectează sistemul neurotransmițătorului inhibitor, acidul gama-aminobutiric (GABA). Este cunoscut faptul că fenobarbitalul inhibă propagarea activității convulsive și crește pragul convulsivant prin legarea la receptorul GABA_A, activând astfel canalele cu situs de legare pentru clorură ale receptorului GABA atât în mod direct, cât și prin creșterea afinității GABA pentru propriul receptor prin efect alosteric.

Alte mecanisme propuse includ interacțiunea cu receptorii pentru glutamat pentru a reduce curenții postsinaptici excitatori neuronali și inhibarea canalelor de calciu voltaj-dependente.

4.3 Farmacocinetică

După administrare orală la câini absorbția fenobarbitalului este destul de rapidă. Concentrația plasmatică maximă este atinsă într-un interval cuprins între 2 și 5 ore. Biodisponibilitatea este cuprinsă între 86% și 96%. La câini s-a constatat o diferență în ceea ce privește absorbția de aproximativ 10%, atunci când au fost comparați câinii cărora nu li s-a administrat hrană și cei care au fost hrăniți, ceea ce sugerează că o cantitate mai mică de medicament a fost absorbită atunci când a fost administrată cu alimente.

Volumul de distribuție este de ~700 ml/kg. Legarea de proteinele plasmatică este cuprinsă între 45 și 60%, în funcție de concentrația plasmatică a medicamentului. Fenobarbitalul traversează bariera hematoencefalică. Raportul dintre concentrațiile din lichidul cefalorahidian și din plasma totală este aproape egal cu fracțiunea liberă a medicamentului în plasmă.

La câini fenobarbitalul este metabolizat în principal prin enzime microzomale hepatice, deși până la 25% din medicamentul nemodificat este eliminat prin excreție renală dependentă de pH.

Fenobarbitalul are o rată de eliminare scăzută. Timpul de înjumătățire prin eliminare este cuprins între 37 și 99 ore și, prin urmare, poate varia în mod considerabil între diferite animale. Concentrațiile la starea de echilibru nu vor fi atinse înainte de 1 sau 2 săptămâni de tratament în cazul administrării de doze zilnice constante.

Fenobarbitalul este un inductor puternic al enzimelor citocromului microzomal hepatic P450 (CYP450). Ca urmare, în urma administrării cronice, fenobarbitalul poate induce propriul metabolism, ceea ce determină un clearance corporal total crescut și un timp de înjumătățire prin eliminare mai scurt.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

Nu este cazul.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare:
30 luni

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Blister din PVDC/PE/PVC-PVC/aluminiu/hârtie conținând 10 comprimate filmate.
Cutie de carton care conține 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 sau 250 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Alfasan Nederland BV

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări:

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

ANEXA nr. 3

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Phenocoat 5 mg comprimate filmate

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fenobarbital 5 mg/comprimat

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

10 comprimate
20 comprimate
30 comprimate
40 comprimate
50 comprimate
60 comprimate
70 comprimate
80 comprimate
90 comprimate
100 comprimate
250 comprimate

4. SPECII ȚINTĂ

Câini



5. INDICAȚII

6. CĂI DE ADMINISTRARE

Administrare orală

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

Ingestia accidentală a acestor comprimate de către copii poate fi dăunătoare. A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Alfasan Nederland BV

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Blister din PVC/PE/PVDC-PVC/aluminiu/hârtie

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Phenocoat

2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Fenobarbital 5 mg/comprimat

3. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

to America's

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Phenocoat 5/12,5/25/50 mg comprimate filmate pentru câini

2. Compoziție

Fiecare comprimat filmat conține:

Substanța activă:

Fenobarbital 5/12,5/25/50 mg

5 mg: Comprimat filmat de culoare roz cu formă concavă adâncă

12,5 mg: Comprimat filmat de culoare galbenă cu formă sferică modificată

25 mg: Comprimat filmat de culoare portocalie cu formă sferică modificată

50 mg: Comprimat filmat de culoare maronie cu formă sferică modificată

3. Specii țintă



4. Indicații de utilizare

Pentru a preveni convulsiile epileptice și pentru a reduce frecvența, severitatea și durata convulsiilor în epilepsia idiopatică.

5. Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau la alte barbiturice.

Nu se utilizează la animale cu boală hepatică severă, tulburări renale sau cardiovasculare grave.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale

Decizia de a începe tratamentul antiepileptic cu fenobarbital trebuie evaluată pentru fiecare caz în parte și depinde de numărul, frecvența, durata și severitatea convulsiilor la câini. Tratamentul precoce este justificat întrucât convulsiile repetitive pot determina focare convulsive suplimentare.

Trebuie monitorizate concentrațiile serice terapeutice de fenobarbital pentru a permite utilizarea celei mai mici doze eficiente. Variabilitatea individuală în ceea ce privește metabolismul fenobarbitalului este crescută. Ca urmare a autoinducției enzimelor microzomale hepatice ar putea fi necesare creșteri progresive ale dozei pentru a menține aceeași concentrație serică.

Unii câini nu mai dezvoltă convulsii epileptice în timpul tratamentului, în timp ce alții prezintă doar o reducere a crizelor, iar alții sunt considerați a fi fără răspuns la tratament.

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Se impune prudență la animalele care prezintă afectarea funcției hepatice și/sau renale, hipovolemie, anemie și disfuncții cardiace sau respiratorii.

Se recomandă ca patologia clinică (hematologie și chimie clinică, inclusiv funcția hepatică și funcția tiroidiană) a pacientului să fie evaluată înainte de începerea tratamentului și monitorizată la intervale de 2-3 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la intervale de 4-6 luni.

Posibilitatea apariției efectelor secundare hepatotoxice poate fi diminuată sau întârziată utilizând o doză efectivă cât mai mică.

În caz de suspiciune de hepatotoxicitate se recomandă efectuarea testelor funcției hepatice. În caz de insuficiență hepatică acută sau de afectare cronică a celulelor hepatice, administrarea fenobarbitalului trebuie întreruptă și înlocuită cu un alt tip de terapie antiepileptică.

Întreruperea administrării fenobarbitalului sau trecerea la sau de la un alt tip de terapie antiepileptică trebuie să se efectueze treptat, pentru a se evita accelerarea unei creșteri a frecvenței convulsiilor. La pacienții epileptici stabiliți se impune prudență când se trece de la o formă farmaceutică de fenobarbital la alta.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Fenobarbitalul poate provoca efecte grave, cum ar fi sedare, dezorientare, ataxie, nistagmus, și poate fi letal după ingestia accidentală de către copii. Pentru a se evita ingestia accidentală, trebuie avută grijă deosebită astfel încât copiii să nu vină în contact cu comprimatele filmate. Trebuie avută grijă pentru a nu lăsa comprimatele la îndemâna copiilor. Comprimatele trebuie păstrate în ambalajul original înainte de utilizare.

În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați-i medicului prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație:

Nu a fost stabilită siguranța produsului medicinal veterinar în timpul gestației și lactației la câine.

Gestație:

Studiile au demonstrat că fenobarbitalul traversează placenta la animalele de laborator și la om.

Studiile efectuate pe animale de laborator au demonstrat efecte teratogene și asupra dezvoltării.

Fenobarbitalul are un efect în timpul creșterii prenatale, provocând în special modificări permanente în dezvoltarea neurologică și sexuală.

Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Riscul ca tratamentul să provoace o creștere a numărului de defecte congenitale trebuie cântărit cu riscul suspendării tratamentului în timpul gestației.

Lactație:

Studiile pe animale de laborator și la om au evidențiat faptul că fenobarbitalul se excretă în lapte.

Căței trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării efectelor farmacologice, cum ar fi sedarea. În caz de somnolență/efecte sedative (care ar putea interfera cu suptul) la căței nou-născuți alăptați, trebuie aleasă o metodă de supt artificială.

Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Fenobarbitalul induce atât proteinele plasmatice cum ar fi glicoproteina $\alpha 1$ -acidă, cât și enzimele microzomale hepatice ale citocromului P450 (CYP), ceea ce poate duce la interacțiuni între medicamente. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită farmacocineticii și dozelor medicamentelor administrate concomitent.

Inducerea proteinelor plasmatice determină o legare crescută la proteinele plasmatice și, prin urmare, o fracție nelegată mai mică de substanțe în plasmă. Inducerea enzimelor CYP poate determina un metabolism mai crescut al substanțelor metabolizate de aceste enzime și, prin urmare, la o concentrație mai scăzută a substanțelor în plasmă, inclusiv a fenobarbitalului.

Efectul terapeutic al benzodiazepinelor, precum diazepamul, poate fi scăzut la animalele cărora li se administrează tratament cronic cu fenobarbital. Acest lucru este deosebit de important în cazurile de *status epilepticus* la animalele tratate cronic cu fenobarbital.

Concentrațiile plasmatice și, prin urmare, efectele terapeutice ale altor medicamente antiepileptice, cum sunt levetiracetamul și zonisamida, pot fi diminuate de fenobarbital atunci când sunt administrate concomitent.

Fenobarbitalul are acțiune sinergică cu alte medicamente GABA-ergice, precum bromura.

Deoarece fenobarbitalul este parțial metabolizat de enzimele CYP, substanțele care inhibă activitatea enzimatică a CYP pot determina o creștere a concentrației plasmatice de fenobarbital. Mai multe substanțe au fost identificate ca inhibitori ai CYP la om și la animale de laborator și/sau în studii *in vitro*. Impactul clinic al acestor interacțiuni este considerat scăzut atunci când aceste substanțe sunt utilizate în doze terapeutice, totuși posibilele interacțiuni nu pot fi excluse complet. Exemple de astfel de substanțe sunt: ketoconazol, griseofulvină, cloramfenicol, α 2-agoniști cum sunt medetomidina și xilazina, atipamezol, propofol.

Supradozaj:

Simptomele de supradozaj sunt:

- deprimare a sistemului nervos central, demonstrată prin simptome care variază de la somn la comă,
- compromiterea funcției respiratorii,
- compromiterea funcției cardiovasculare, hipotensiune arterială și șoc care determină insuficiență renală și deces.

În caz de supradozaj se elimină produsul ingerat din stomac și se acordă asistență respiratorie și cardiovasculară, după caz.

Obiectivele principale ale tratamentului sunt terapia intensivă simptomatică și de susținere, acordându-se o atenție deosebită menținerii funcțiilor cardiovasculare, respiratorii și renale și menținerii echilibrului electrolitic.

Nu există un antidot specific, dar clearance-ul fenobarbitalului poate fi îmbunătățit prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Incompatibilități majore:

Nu este cazul

7. Evenimente adverse

Câini.

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	polifagie ¹ , polidipsie ¹ , letargie ¹ , poliurie, sedare ¹ , ataxie ¹ , enzime hepatice crescute ² .
Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):	hiperexcitație ³ .
Mai puțin frecvente (1 până la 10 animale / 1 000 de animale tratate):	discrazie sanguină (cum ar fi anemia și /sau trombocitopenia și/sau neutropenia) ⁴ , hipoalbuminemie ⁴ , lipidemie crescută, dischinezie ⁴ , anxietate ⁴ , toxicoză hepatică ⁵ pancreatită.
Cu frecvență nedeterminată (care nu poate fi determinată din datele disponibile)	diaree, emeză, dermatită ⁶ , valori scăzute ale tiroxinei (T4) ⁷ .

- ¹ Aceste efecte sunt de obicei tranzitorii (10-21 zile) și dispar pe măsura continuării administrării tratamentului.
- ² Acestea pot fi asociate cu modificări neepatologice, dar pot reprezenta de asemenea hepatotoxicitate.
- ³ Observată de obicei la începerea tratamentului. Deoarece această hiperexcitație nu este legată de supradozaj, nu este necesară reducerea dozei.
- ⁴ Reversibil cu reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu fenobarbital.
- ⁵ Asociată cu utilizarea de lungă durată a fenobarbitalului și cu doze terapeutice mari (> 20 mg/kg și zi) sau concentrații serice mari (≥ 35 μ g/ml). Orice modificări sunt reversibile după întreruperea tratamentului dacă sunt identificate la începutul evoluției bolii.
- ⁶ Dermatită necrolitică superficială care face parte din sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante (SHA).
- ⁷ Concentrațiile serice de T4 total sau T4 liber mai scăzute pot să nu fie o indicație de hipotiroidism. Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni trebuie început numai dacă există semne clinice de boală.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul dumneavoastră veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare sau reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare utilizând datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: farmacovigilenta@ansvsa.ro și icbm@icbm.ro

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Administrare orală.

Doza inițială recomandată de fenobarbital este de 2,5 mg per kg greutate corporală, administrată de două ori pe zi la interval de 12 ore (la fiecare 12 ore).

Pentru a asigura o doză corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală.

Concentrațiile serice la starea de echilibru nu sunt atinse decât după 1-2 săptămâni de la începerea tratamentului și, prin urmare, eficacitatea inițială a medicamentului poate varia iar dozele nu trebuie crescute în această perioadă.

Orice ajustări ale dozei inițiale se vor efectua cel mai bine în funcție de eficacitatea clinică, de concentrațiile plasmatice de fenobarbital și de apariția evenimentelor adverse.

Determinarea concentrației serice de fenobarbital este esențială pentru un tratament corect; la stabilirea unui plan de monitorizare a concentrației serice trebuie să se aibă în vedere timpul până la atingerea stării de echilibru (1-2 săptămâni) și metabolismul crescut datorat autoinducției (6 săptămâni).

Concentrațiile de fenobarbital considerate eficiente din punct de vedere terapeutic variază între 15 și 40 μ g/ml, dar la majoritatea câinilor este necesară o concentrație serică de fenobarbital cuprinsă între 25 și 30 μ g/ml pentru un control optim al crizelor.

Din cauza diferențelor în ceea ce privește excreția fenobarbitalului și a diferențelor de sensibilitate, dozele eficiente pot varia considerabil între pacienți (între 1 mg și 15 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi).

În cazul unei eficacități terapeutice insuficiente, doza poate fi crescută în trepte de câte 20%, cu monitorizarea asociată a concentrațiilor serice de fenobarbital.

Din cauza auto-inducției enzimelor microzomale hepatice, la unii câini, timpul de înjumătățire al fenobarbitalului devine sub 20 ore după tratamentul cronic. În aceste cazuri, pentru a reduce la minim variația relevantă din punct de vedere terapeutic a concentrațiilor serice, ar putea fi luat în considerare un interval de dozare de 8 ore.

Dacă crizele nu sunt prevenite în mod satisfăcător și dacă concentrația nivelului maxim este de aproximativ 40 μ g/ml, diagnosticul trebuie reconsiderat și/sau trebuie adăugat un al doilea produs antiepileptic la protocolul de tratament.

Concentrațiile plasmatice trebuie interpretate întotdeauna în asociere cu răspunsul observat la tratament și cu o evaluare clinică completă, inclusiv monitorizarea prezenței efectelor toxice la fiecare animal.

Rețineți că acest tabel de dozare este conceput ca un ghid pentru administrarea produsului medicinal veterinar la doza inițială recomandată pentru fiecare administrare: 2,5 mg/kg. Acesta indică numărul și tipul de comprimate necesare pentru administrarea de fenobarbital 2,5 mg per kg greutate corporală, per administrare.

Greutate corporală	Phenocoat 5 mg		Phenocoat 12,5 mg		Phenocoat 25 mg		Phenocoat 50 mg
2 kg							
4 kg							
5 kg							
7 kg		ȘI					
10 kg							
20 kg							
30 kg						ȘI	
40 kg							
50 kg						ȘI	
60 kg							

Trebuie utilizată o combinație adecvată de dimensiuni ale comprimatelor în vederea administrării dozei optime pentru fiecare câine.

9. Recomandări privind administrarea corectă

Pentru a obține un tratament de succes, comprimatele trebuie administrate la aceeași oră, în fiecare zi.

10. Perioade de așteptare

Nu este cazul.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe blister după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere

Utilizați sistemele de returnare a oricărui produs medicinal veterinar neutilizat sau a deșeurilor provenite din acesta, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului. Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile de ambalaj

Cutie de carton care conține 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 sau 250 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare și producătorul responsabil pentru eliberarea seriei și date de contact pentru raportarea evenimentelor adverse suspectate:

Alfasan Nederland BV
Kuipersweg 9
3449 JA Woerden
Țările de Jos
Tel: +31 348 416945
Email: pharmacovigilance@alfasan.nl

Producător responsabil pentru eliberarea seriei

Lelypharma B.V.
Zuiveringweg 42
8243 PZ Lelystad
Țările de Jos

17. Alte informații