

[Versiunea 9,03/2022] corr. 11/2022

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Phenosan 100 mg comprimate masticabile pentru câini

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanța activă:

Fenobarbital 100 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți
Celuloză microcristalină
Zaharină sodică
Vanilină
Lactoză monohidrat
Amidon glicolat de sodiu (de tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat

100 mg: Comprimat masticabil rotund și convex, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie de rupere în formă de cruce pe o parte, Ø 16 mm

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 microsomale 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, 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.

Comprimatele sunt aromatizate. Pentru a se evita ingestia accidentală, comprimatele nu trebuie lăsate la îndemâna animalelor.

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 sau cu partile neutilizate de comprimat. Trebuie avut grijă să se evite contactul dermic prelungit, inclusiv contactul mână-gură.

Comprimatele trebuie păstrate în ambalajul original înainte de utilizare. Părțile de comprimat neutilizate trebuie returnate în partea deschisă a blisterului și introduse înapoi în cutie, având grijă să nu fie lăsate la îndemâna copiilor și utilizate întotdeauna la următoarea (următoarele) administrare(administrări). Nu fumați, nu mâncați și nu beți în timpul utilizării produsului.

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

Fenobarbitalul și vanilina pot provoca o reacție de hipersensibilitate. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la fenobarbital sau vanilină trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar.

Solicitați sfatul medicului în caz de reacții de hipersensibilitate severe.

Fenobarbitalul este teratogen și poate fi toxic pentru făt sau pentru nou-născutul alăptat cu lapte matern; poate afecta creierul în dezvoltare și poate duce la tulburări cognitive. Fenobarbitalul se excretă în lapte la om. Femeile gravide, femeile aflate la vârsta fertilă și femeile care alăptează trebuie să evite contactul cutanat cu produsul medicinal veterinar, inclusiv contactul mână-gură.

Se recomandă purtarea de mănuși de unică folosință în timpul administrării produsului medicinal veterinar. Spălați-vă pe mâini după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 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 , pancreatică.
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 tratamentului.

² Acestea pot fi asociate cu modificări neopatologice, 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 ($\geq 35 \mu\text{g/ml}$). 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 $\alpha 1$ -acidă, cât și enzimele microsomale hepatice ale citocromului P450 (CYP), ceea ce poate duce la interacțiuni între medicamente. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită farmacocineticii și dozelor de medicamente 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 acțiuni sinergice 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, $\alpha 2$ -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.

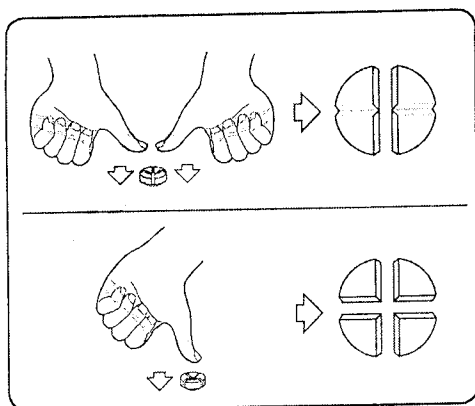
Rețineți că acest tabel de dozare este conceput ca un ghid pentru administrarea produsului medicinal veterinar la doza inițială recomandată pentru fiecare administrare: 2,5 mg/kg. Acesta indică numărul și tipul de comprimate necesare pentru administrarea de fenobarbital 2,5 mg per kg greutate corporală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

Greutate corporală	Phenosan 100 mg
1,25 kg	-
2,5 kg	-
3,75 kg	-
5 kg	-
6,25 kg	-
7,5 kg	-
10 kg	
15 kg	-
20 kg	
25 kg	-
30 kg	
40 kg	
50 kg	 
60 kg	 

 = ¼ comprimat
  = ½ comprimat
  = ¾ comprimat
  = 1 comprimat

Trebuie utilizate cele mai adecvate concentrații de comprimate pentru a furniza doze exacte.

Comprimatele pot fi divizate în 2 sau 4 părți egale pentru a se asigura doza corespunzătoare. Așezați comprimatul pe o suprafață plană, cu partea marcată orientată în sus și cu partea convexă (rotunjită) orientată spre suprafață.



Două părți egale: apăsați cu policele pe ambele părți ale comprimatului.
 Patru părți egale: apăsați cu policele în mijlocul comprimatului.

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 plasmatice 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 microsomale 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 considerabili 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 microsomal 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 PVC/PE/PVDC-PVC/aluminiu/hârtie conținând 10 comprimate masticabile.
Cutie de carton care conține 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 sau 250 comprimate masticabile.

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>).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Phenosan 100 mg comprimate masticabile

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fenobarbital 100 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

Phenosan

2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Fenobarbital 100 mg/comprimat

3. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Phenosan 12,5/50/100 mg comprimate masticabile pentru câini

2. Compoziție

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanța activă:

Fenobarbital 12,5/50/100 mg

12,5 mg: Comprimat masticabil rotund și convex, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie de rupere în formă de cruce pe o parte, Ø 7 mm

50 mg: Comprimat masticabil rotund și convex, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie de rupere în formă de cruce pe o parte, Ø 13 mm

100 mg: Comprimat masticabil rotund și convex, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie de rupere în formă de cruce pe o parte, Ø 16 mm

3. Specii țintă



Câini.

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, 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 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.

Comprimatele sunt aromatizate. Pentru a se evita ingestia accidentală, comprimatele nu trebuie lăsate la îndemâna animalelor.

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 sau cu partile neutilizate de comprimat. Trebuie avut grijă să se evite contactul dermic prelungit, inclusiv contactul mână-gură. Comprimatele trebuie păstrate în ambalajul original înainte de utilizare. Părțile de comprimat neutilizate trebuie returnate în partea deschisă a blisterului și introduse înapoi în cutie, având grijă să nu fie lăsate la îndemâna copiilor și utilizate întotdeauna la următoarea (următoarele) administrare(administrări). Nu fumați, nu mâncați și nu beți în timpul utilizării produsului. În caz de ingestie accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați-i medicului prospectul produsului sau eticheta.

Fenobarbitalul și vanilina pot provoca o reacție de hipersensibilitate. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la fenobarbital sau vanilină trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar. Solicitați sfatul medicului în caz de reacții de hipersensibilitate severe.

Fenobarbitalul este teratogen și poate fi toxic pentru făt sau pentru nou-născutul alăptat cu lapte matern; poate afecta creierul în dezvoltare și poate duce la tulburări cognitive. Fenobarbitalul se excretă în lapte la om. Femeile gravide, femeile aflate la vârsta fertilă și femeile care alăptează trebuie să evite contactul cutanat cu produsul medicinal veterinar, inclusiv contactul mână-gură. Se recomandă purtarea de mănuși de unică folosință în timpul administrării produsului medicinal veterinar. Spălați-vă pe mâini după utilizare.

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 plasmatică 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 de medicamente administrate concomitent.

Inducerea proteinelor plasmatică determină o legare crescută la proteinele plasmatică 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 plasmatică 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 acțiuni 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 plasmatică 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 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 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 ($\geq 35 \mu\text{g/ml}$). 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. 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 icbmrv@icbmrv.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.

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 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 $\mu\text{g/ml}$, 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.

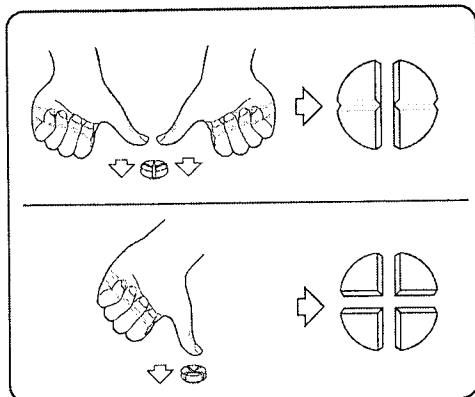
Greutate corporală	Phenosan 12,5 mg	Greutate corporală	Phenosan 50 mg	Greutate corporală	Phenosan 100 mg
1,25 kg		1,25 kg	-	1,25 kg	-
2,5 kg		2,5 kg	-	2,5 kg	-
3,75 kg		3,75 kg	-	3,75 kg	-
5 kg		5 kg		5 kg	-
6,25 kg	 	6,25 kg	-	6,25 kg	-
7,5 kg	 	7,5 kg	-	7,5 kg	-
10 kg	 	10 kg		10 kg	
15 kg	  	15 kg		15 kg	-
20 kg	-	20 kg		20 kg	
25 kg	-	25 kg	 	25 kg	-
30 kg	-	30 kg	 	30 kg	
40 kg	-	40 kg	 	40 kg	
50 kg	-	50 kg	  	50 kg	 
60 kg	-	60 kg	  	60 kg	 

 = 1/4 comprimat
  = 1/2 comprimat
  = 3/4 comprimat
  = 1 comprimat

9. Recomandări privind administrarea corectă

Pentru a obține un tratament de succes, comprimatele trebuie administrate la aceeași oră, în fiecare zi. Trebuie utilizate cele mai adecvate concentrații de comprimate pentru a furniza doze exacte.

Comprimatele pot fi divizate în 2 sau 4 părți egale pentru a se asigura doza corespunzătoare. Așezați comprimatul pe o suprafață plană, cu partea marcată orientată în sus și cu partea convexă (rotunjită) orientată spre suprafață.



Două părți egale: apăsați cu policele pe ambele părți ale comprimatului.
Patru părți egale: apăsați cu policele în mijlocul comprimatului.

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

15. Data ultimei revizui 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:

Alfasan Nederland BV

Kuipersweg 9

3449 JA Woerden

Țările de Jos

Producător responsabil pentru eliberarea seriei

Lelypharma B.V.

Zuiveringweg 42

8243 PZ Lelystad

Țările de Jos

Reprezentanți locali și date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate

Vetro Solutions S.R.L.

Calea Chisinaului nr 6, Iasi, 700181

Romania

+40 754 993 182

office@vetro.vet

17. Alte informații