

1. VETERİNER TIBBİ ÜRÜNÜN İSMİ

Pexion 400 mg Oral Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir oral tablet şunları içerir:

Aktif madde:

İmepitoin 400 mg

Yardımcı maddeler:

Tüm yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK ŞEKİL

Oral Tablet

Bir tarafında kabartmalı logo "I 02" bulunan beyaz, oblong şeklinde, ortadan çentikli.

Tabletler, birbirine eşit olarak ikiye bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Hedef tür

Köpekler

4.2 Her bir hedef tür için kullanım alanı

Köpeklerde, alternatif tedavi seçeneklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, idiyopatik epilepsi ile ilişkili yaygın nöbetlerin sıklığının azaltılmasında kullanılır.

Köpeklerde gürültü fobisi ile ilişkili anksiyete ve korkunun azaltılmasında kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hayvanlarda kullanılmamalıdır. Şiddetli karaciğer, böbrek veya kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu olan köpeklerde kullanmayınız.

4.4 Her bir hedef tür için özel uyarılar

İdiyopatik epilepsi

İmepitoine farmakolojik yanıt farklılık gösterebilir ve etkinlik tam olmayabilir. Tedavi sırasında, bazı köpekler nöbetlerden kurtulurken, bazı köpeklerde nöbet sayısında bir azalma gözlenebilir, diğerleri ise yanıt vermeyebilir. Bu nedenle, stabilize olmuş bir köpeği farklı bir tedaviden imepitoine geçirmeye karar vermeden önce dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Yanıt vermeyenlerde, nöbet sıklığında bir artış gözlenebilir. Nöbetler yeterince kontrol altına alınamazsa, daha ileri tanısal ölçümler ve başka antiepileptik tedavi düşünülmelidir. Farklı antiepileptik tedaviler arasında geçiş yapılması tıbbi açıdan gerekli olduğunda, bu kademeli olarak ve uygun klinik gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Bu veteriner tıbbi ürünün Status epileptikus ve küme nöbetleri olan köpeklerdeki etkinliği araştırılmamıştır. Bu nedenle, Status epileptikus ve küme nöbetleri olan köpeklerde imepitoine birincil tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Dört hafta süren deneysel çalışmalarda, 4 haftalık sürekli tedavi sırasında antikonvülzan etkinlikte herhangi bir kayıp (tolerans gelişimi) gözlenmemiştir.

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı

Mevcut olan sınırlı çalışmalardan, fenobarbital, potasyum bromür ve/veya levetirasetama ilave tedavi olarak imepitoinin etkinliği hakkında kesin bir sonuca varılamamaktadır. (bkz. bölüm 4.8 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

Gürültü fobisi

Gürültü fobisi ile ilişkili anksiyete ve korkunun azaltılmasına yönelik etkinlik, yaşı 12 aylıktan küçük köpeklerde test edilmemiştir.

Gürültü fobisi olan köpeklerde en uygun anksiyolitik etkinliğe ulaşmak için 2 güne kadar ön tedavi gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.9 Dozaj ve kullanım yolu).

4.5 Kullanıma ilişkin özel uyarılar

(i) Hayvanlarda kullanıma ilişkin özel uyarılar

Bu veteriner tıbbi ürünün güvenliği, ağırlığı 2 kg'ın altındaki köpeklerde ya da böbrek, karaciğer, kardiyovasküler, gastrointestinal veya diğer hastalıklardan şüphe edilen köpeklerde test edilmemiştir.

Benzodiazepin reseptör bölgesine etki eden imepitoin gibi etken maddeye sahip anksiyolitik ilaçlar, korku temelli davranışların disinhibisyonuna yol açabilir. Bu nedenle ürün, saldırganlık düzeylerinde bir artışa veya azalmaya neden olabilir. Agresyon geçmişi olan köpeklerde tedaviden önce dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, geçmişte yaşanan agresyon durumları ile ilişkili tetikleyici faktörlerin veya durumların dikkate alınmasını içerebilir. Bu olgularda tedaviye başlamadan önce davranış terapisi veya bir davranış uzmanına yönlendirme düşünülmelidir. Bu köpeklerde, tedaviye başlamadan önce saldırganlık sorunları riskini azaltmak için uygun şekilde ek önlemler uygulanmalıdır.

İmepitoin tedavisinin aniden kesilmesi durumunda köpeklerde hafif davranışsal veya müsküler belirtiler gözlenebilir.

Gürültü fobisinin tedavisine yönelik endikasyon, havai fişeklerle ilişkili bir gürültü olayı için 3 günlük bir tedavi kürünü araştıran pivotal bir saha çalışmasına dayanmaktadır. Gürültü fobisi için daha uzun tedavi süreleri, veteriner hekimin yarar-risk değerlendirmesine bağlı olmalıdır. Bir davranış modifikasyon programının kullanılması düşünülmelidir.

(ii) Ürünü uygulayana ilişkin özel uyarılar

Bu ürünün yutulması baş dönmesine, letarji ve mide bulantısına neden olabilir. Bir çocuk tarafından kazara yutulması durumunda, derhal tıbbi yardım alınız ve prospektüsü veya etiketi hekime gösteriniz.

Tabletlerin kazara yutulmasını önlemek için, bir uygulama için gerekli sayıda tablet çıkarıldıktan sonra şişenin kapağını hemen kapatınız.

(iii) Diğer uyarılar

Bulunmamaktadır.

4.6 İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)

İdiyopatik epilepsi

Epilepsi endikasyonu için yürütülen klinik öncesi ve klinik çalışmalarda azalan sıklık sırasına göre, aşağıdaki hafif ve genellikle geçici advers reaksiyonlar gözlenmiştir: ataksi, kusma, tedavinin başlangıcında polifaji, uyku hali (çok yaygın); hiperaktivite, apati, polidipsi, diyare,

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı

oryantasyon bozukluğu, iştahsızlık, hipersalivasyon, poliüri (yaygın); üçüncü göz kapağında sarkma ve görmede azalma (izole raporlar).

Epileptik köpeklerde, sahada saldırganlık, sese duyarlılık ve anksiyete artışı seyrek olarak bildirilmiştir. Bu belirtiler potansiyel olarak tedavi ile ilişkilidir. Bunlar preiktal ve postiktal dönem sırasında ya da hastalığın kendisinin bir parçası olarak ortaya çıkan davranış değişiklikleri olarak da bulunabilirler.

İmepitoin ile tedavi edilen köpeklerde plazma kreatininde, üre ve kolesterol düzeylerinde hafif bir yükselme gözlenmiştir; ancak bunlar genellikle normal referans aralıklarını aşmamış ve klinik açıdan anlamlı herhangi bir gözlem veya olayla ilişkili bulunmamıştır.

Gürültü fobisi

Gürültü fobisi endikasyonunu desteklemek için yürütülen klinik öncesi ve klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler gözlenmiştir: ataksi, iştah artışı, letarji (çok yaygın); kusma, saldırganlık (bkz. bölüm 4.5) (yaygın); hiperaktivite, uyku hali, hipersalivasyon (yaygın olmayan). Bu durumların çoğu kısa süreli olup, tedavi kürünün bitiminden kısa bir süre sonra düzelmektedir.

Gürültü fobisi için yürütülen bir klinik çalışma sırasında geçici ataksi çok yaygın olarak bildirilmiş ve tedavi kürünün erken döneminde meydana gelmiştir. Bu klinik çalışma sırasında ataksi yaşayan köpeklerin yarısından fazlasında, belirtiler tedaviye devam edilmesine rağmen 24 saat içinde ve kalan köpeklerin yarısında 48 saat içinde kendiliğinden düzelmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıda tanımlanmaktadır:

- Çok yaygın (10 hayvanda 1'den fazla)
- Yaygın (100 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az)
- Yaygın olmayan (1.000 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az)
- Seyrek (10.000 hayvanda 1'den fazla fakat 10'dan az)
- Çok seyrek (10,000 hayvanda 1'den az)

4.7 Gebelik, laktasyon ve yumurtlama döneminde kullanım

Erkek damızlık köpeklerde veya gebelik ve laktasyon sırasında dişi köpeklerde bu veteriner tıbbi ürünün kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.10 Doz aşımı, varsa semptomlar, acil prosedürler, antidotlar (gerekli ise)).

4.8 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Pexion 400 mg, fenobarbital, potasyum bromür ile ve/veya az sayıda olguda levetirasetam ile kombinasyon halinde kullanılmış ve zararlı klinik etkileşimler gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.4 Her bir hedef tür için özel uyarılar).

4.9 Dozaj ve kullanım yolu

İdiyopatik epilepsi

Yaklaşık 12 saat arayla, günde iki kez kg vücut ağırlığı başına 10 mg ila 30 mg imepitoin doz aralığında oral uygulanır. Her bir tablet, köpeğin bireysel vücut ağırlığına göre uygun dozaj için yarıya bölünebilir. Kalan yarım tablet önceki dozdan 12 saat sonra kullanılmalıdır.

Gerekli doz köpekler arasında farklılık gösterecek ve hastalığın şiddetine bağlı olacaktır. Önerilen imepitoin başlangıç dozu, günde iki kez 10 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı

Köpeğin kg vücut ağırlığı ve dozaj tablosunu kullanarak tedaviyi başlatınız. Mevcut dozda en az 1 haftalık tedaviden sonra nöbetler yeterince azalmazsa, ilgili veteriner hekim köpeği yeniden değerlendirmelidir. Pexion 400 mg'ın, köpek tarafından iyi tolere edildiği varsayılarak, doz %50 ila %100 oranında artışlarla günde iki kez uygulanan maksimum 30 mg/kg doza kadar yükseltilebilir.

Köpeklere aç karnına uygulandığında biyoyararlanım daha fazladır. Tablet uygulamasının beslemeye göre zamanlaması tutarlı olmalıdır.

Epilepsi tedavisinin başlatılması için (günde iki kez verilecek) tablet sayısı:

Doz: Günde iki kez 10 mg/kg	Uygulama başına tablet sayısı
Vücut ağırlığı (kg)	400 mg oral tablet
15.1-20	½
20.1-40	1
40.1-60	1 ½
60 üzeri	2

Gürültü fobisi

Yaklaşık 12 saat arayla, günde iki kez kg vücut ağırlığı başına 30 mg imepitoin doz aralığında oral uygulanır.

Her bir tablet köpeğin bireysel vücut ağırlığına göre uygun dozaj için yarıya bölünebilir.

Beklenen gürültü olayının olduğu günden 2 gün önce kg vücut ağırlığı ve aşağıdaki dozaj tablosunu kullanarak tedaviye başlayınız ve gürültü olayı boyunca devam ediniz.

Köpeklere aç karnına uygulandığında biyoyararlanım daha fazladır. Tablet uygulamasının beslemeye göre zamanlaması tutarlı olmalıdır.

Gürültü fobisi tedavisinin başlatılması için (günde iki kez verilecek) tablet sayısı:

Doz: Günde iki kez 30 mg/kg	Uygulama başına tablet sayısı
Vücut ağırlığı (kg)	400 mg oral tablet
11 – 15.9	1
16 – 22.9	1 ½
23 – 29.9	2
30 – 36.9	2 ½
37 – 43.9	3
44 – 49.9	3 ½
50 – 55.9	4
56 – 71.9	4 ½
72 – 80	5

4.10 Doz aşımı, varsa semptomlar, acil prosedürler, antidotlar (gerekli ise)

İmepitoin için önerilen en yüksek doz olan 30 mg/kg vücut ağırlığı düzeyinin 5 katına kadar tekrarlanan doz aşımı durumunda, merkezi sinir sistemi (MSS) etkileri, gastrointestinal sistemle ilgili etkiler ve geri dönüşümlü QT aralığı uzaması kaydedilmiştir. Bu dozlarda semptomlar genellikle yaşamı tehdit edici değildir ve semptomatik tedavi uygulanırsa genellikle 24 saat içinde düzelir.

Bu MSS etkileri, doğrultma refleksi kaybı, aktivite azalması, göz kapağı kapanması, lakrimasyon, göz kuruluğu ve nistagmusu içerebilir.

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı

Önerilen dozun 5 katında, vücut ağırlığında azalma gözlenebilir.

Önerilen en yüksek terapötik dozun 10 katı uygulanan erkek köpeklerde, testislerde seminiferöz tübüllerin difüz atrofisi ve bununla ilişkili olarak sperm sayısında azalma görülmüştür (bkz. bölüm 4.7 Gebelik, laktasyon ve yumurtlama döneminde kullanım).

4.11 Kalıntı arınma süreleri (sıfır gün olanlar da dahil)

Uygulanamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, Diğer antiepileptikler, imepitoin
ATCvet kodu: QN03AX90

5.1 Farmakodinamik özellikler

İmepitoin anksiyolitik ve antiepileptik özelliklere sahip, aktif taşıma veya aktif klirens katılımı olmaksızın kan beyin bariyerini geçerek plazma ve beyin arasında anında denge sağlayan merkezi olarak etki eden bir maddedir. Burada, benzodiazepin reseptörünün düşük afiniteli kısmı agonisti olarak etki eder.

İmepitoinin anksiyolitik etkisine GABA_A reseptörü aracılık eder. İmepitoin ayrıca nöronlar üzerindeki GABA_A reseptör aracılı inhibitör etkilerin potensiyasyonu yoluyla da nöbetleri inhibe eder ve buna ek olarak, imepitoin, antikonvülsif özelliklerine katkıda bulunabilecek zayıf bir kalsiyum kanalı bloke edici etkiye sahiptir.

Epilepside klinik çalışmalar

Yeni tanı koyulmuş idiyopatik epilepsisi olan 226 köpekte imepitoinin etkinliğini fenobarbital ile karşılaştıran bir Avrupa saha çalışmasında, imepitoin grubundan olguların %45'i ve fenobarbital grubundan %20'si, tedaviye yanıt verememeyi içeren nedenlerle etkinlik analizine dahil edilmemiştir. Kalan köpeklerde (Pexion için 64 köpek ve fenobarbital için 88 köpek), aşağıdaki klinik bulgular gözlenmiştir: Her iki grupta 20 haftalık tedaviden sonra yaygın nöbetlerin ortalama sıklığı imepitoin grubunda ayda 2.3 nöbetten ve fenobarbital grubunda ayda 2.4 nöbetten 1.1 nöbete düşmüştür. Tedaviden sonra aylık nöbet sıklığında imepitoin ve fenobarbital grupları arasındaki fark (başlangıçtaki farka göre düzeltilmiş) 0.004, %95 GA [-0.928, 0.935] olarak bulunmuştur.

12 haftalık faz sırasında, yaygın nöbetleri olmayan köpeklerin oranı imepitoin grubunda %47 (30 köpek) ve fenobarbital grubunda %58 (51 köpek) olarak bulunmuştur.

Her iki tedavinin güvenliği, tam analiz veri kümesinde (veya güvenlik veri kümesi, yani imepitoin grubunda 116 hayvan ve fenobarbital grubunda 110 hayvan) değerlendirilmiştir. Artan fenobarbital dozları, artan karaciğer enzimleri ALT, AP, AST, GGT ve GLDH düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, beş enzimin hiçbirisi artan imepitoin dozlarıyla artmamıştır. İmepitoin ile tedavi edilen köpeklerde kreatinin değerlerinde başlangıça kıyasla hafif bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, kreatinin için güven aralığının üst sınırı tüm kontrollerde referans aralığın içinde kalmıştır. Buna ek olarak, imepitoin ile fenobarbital karşılaştırıldığında, poliüri (köpeklerin %10'una kıyasla %19'u), polidipsi (%14'e kıyasla %23) ve belirgin sedasyon (%14'e kıyasla %25) için daha az istenmeyen etki kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 4.6 İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)).

ABD'de 84 günlük bir tedavi dönemi boyunca idiyopatik epilepsili 151 köpekte günde iki kez 30 mg/kg sabit dozda imepitoinin etkinliğini plasebo ile karşılaştıran bir saha çalışmasında,

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı

yaygın nöbetleri olmayan köpeklerin oranı imepitoin grubunda %21 (99 köpeğin 21'i; %95 GA [0.131; 0.293]) ve plasebo grubunda %8 (52 köpeğin 4'ü; %95 GA [0.004; 0.149]) olarak kaydedilmiştir. Köpeklerin %25'i imepitoin tedavisine yanıt vermemiştir (aynı veya artan nöbet sıklığı).

Gürültü fobisinde klinik çalışma

Tedavi süresi 3 gün olan plasebo kontrollü bir saha çalışmasında, geleneksel yılbaşı gecesi havai fişekleri sırasında gürültü fobisi tanısı koyulmuş köpeklerde imepitoinin etkinliği araştırılmıştır. Etkinlik analizi için 226 köpek (104 imepitoin, 122 plasebo) uygun bulunmuş (en az bir ilaç dozu ve eş-birincil sonlanım noktalarının değerlendirilmesi için veriler) ve iki eş-birincil sonlanım noktası için aşağıdaki bulgular gözlenmiştir:

1. Köpek sahibi tarafından değerlendirilen çalışma tedavisinin genel etkisi (bir gürültü olayı sırasındaki belirtilere ve tedavi olmaksızın önceki bir gürültü olayı/olayları sırasındaki belirtilerle karşılaştırmaya dayanarak: İyi veya mükemmel bir etkinin kümülatif olasılık oranı, imepitoin grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Olasılık Oranı = 4.689) $p < 0.0001$, %95 GA [2.79;7.89]).
2. Bir gürültü olayı sırasında köpeğinin anksiyete semptomlarının sahibi tarafından bildirilen ölçümü (Lincoln Ses Duyarlılığı Ölçeğine dayanarak): Toplam skorlar, anksiyete skorunda imepitoin ile plasebo arasında -6.1; $p < 0.0001$, %95 GA [-8.6;-3.6] fark ile imepitoin lehine istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisini göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Farmakokinetik çalışmalar, oral uygulamadan sonra imepitoinin iyi emildiğini (>%92) ve belirgin bir ilk geçiş etkisinin oluşmadığını göstermektedir. İmepitoin tabletlerinin 30 mg/kg dozda mama olmadan oral yoldan uygulanmasından sonra, yaklaşık 2 saatlik T_{maks} , yaklaşık 18 µg/ml C_{maks} ile hızla pik kan konsantrasyonlarına ulaşılır. İmepitoin tabletlerinin mama ile birlikte uygulanması toplam AUC değerini %30 azaltır, ancak T_{maks} ve C_{maks} değerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaz. Cinsiyete özgü farklılıklar görülmez.

Dağılım

Doz doğrusallığı, imepitoinin terapötik doz aralığında meydana gelir. İmepitoin göreceli olarak yüksek bir dağılım hacmine sahiptir (579 ila 1548 ml/kg). Köpeklerde imepitoinin *in-vivo* plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (%60-70). Bu nedenle, yüksek oranda proteine bağlanan bileşiklerle etkileşim beklenmez. Tekrarlanan uygulamadan sonra, kararlı duruma ulaşıldığında plazmada imepitoin birikimi olmaz.

Metabolizma

İmepitoin, eliminasyondan önce kapsamlı biçimde metabolize edilir. İdrar ve dışkıdaki metabolit profilleri, oksidatif modifikasyonla oluşan dört majör inaktif metaboliti ortaya çıkarmıştır.

Eliminasyon

İmepitoin, yaklaşık 1.5 ila 2 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü ile kandan hızla temizlenir (GA = 260 ila 568 ml/saat/kg). İmepitoin ve metabolitlerinin çoğunluğu idrar yolundan ziyade dışkı yoluyla atılır, dolayısıyla böbrek yetmezliği olan köpeklerde farmakokinetikte majör bir değişiklik ve birikim beklenmez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat
Selüloz mikrokristalin
Hipromelloz
Magnezyum stearat
Sodyum nişasta glikolat

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf ömrü

Veteriner tıbbi ürünün satışa hazır haldeki raf ömrü: 3 yıl

6.4 Muhafaza şartları

Bütün veya yarım tabletleri 30°C'nin altında saklayınız. Isı ve ışık kaynağından uzakta muhafaza ediniz. Buzdolabına koymayınız.

6.5 Birincil ambalajın niteliği ve kompozisyonu

30, 100 veya 250 oral tablet içeren, mavi polipropilen çocuk emniyetli kapaklı, beyaz yüksek yoğunluklu polietilen şişelerde sunulmaktadır.

6.6 Kullanılmış veya arta kalan ürünün imhasına ilişkin özel önlemler

Tüm kullanılmamış veteriner tıbbi ürünler ve bu tıbbi ürünlerden kaynaklanan atık maddeler ilgili mevzuata göre imha edilmelidir.

7. PAZARLAMA İZNİ SAHİBİNİN ADI VE ADRESİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7-9 Kat: 15-16
34394 Şişli/İstanbul
Tel.: +90 212 329 11 00
Faks: +90 212 329 11 01

8. PAZARLAMA İZNİ NUMARASI: 02.05.2024-016/0013

9. PAZARLAMA İZNİNİN İLK VERİLME VEYA YENİLEME TARİHİ

10. METİN DEĞİŞİKLİK TARİHİ

Dr. Recep Tolga KIVANÇ
Bakan a.
Daire Başkanı