

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Pexion 100 mg Tabletten für Hunde
Pexion 400 mg Tabletten für Hunde

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält:

Wirkstoff:

Imepitoin 100 mg
Imepitoin 400 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, rechteckige Tabletten mit Bruchrille und einseitig eingepägtem Aufdruck „I 01“ (100 mg) bzw. „I 02“ (400 mg).

Eine Tablette kann in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Hunde

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Zur Reduktion der Häufigkeit generalisierter Anfälle bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden.

Anwendung nach sorgfältiger Abwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten.

Zur Reduktion von Angst und Furcht bei Geräuschphobie bei Hunden.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Hunden mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung oder schweren Herz-Kreislaufstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Idiopathische Epilepsie

Das pharmakologische Ansprechen auf Imepitoin kann unterschiedlich sein und die Wirksamkeit ist möglicherweise begrenzt. Unter der Behandlung werden einige Hunde anfallsfrei, einige zeigen eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit, während andere Hunde nicht auf die Behandlung ansprechen. Daher bedarf die Entscheidung, einen stabil eingestellten Hund auf Imepitoin umzustellen, einer sorgfältigen Abwägung. Bei nicht ansprechenden Hunden kann die Anfallshäufigkeit ansteigen. Wenn die Anfälle nicht ausreichend reduziert werden können, sollten weitere diagnostische Maßnahmen und eine andere antiepileptische Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Wechsel zwischen verschiedenen Antiepileptika medizinisch erforderlich ist, sollte die Umstellung schrittweise und unter angemessener klinischer Überwachung vollzogen werden.

Die Wirksamkeit des Tierarzneimittels bei Hunden im Status epilepticus und mit Serienanfällen (Cluster-Anfällen) wurde nicht untersucht. Deshalb sollte Imepitoin nicht zur primären Therapie von Hunden mit Cluster-Anfällen und im Status epilepticus eingesetzt werden.

In vierwöchigen experimentellen Studien wurde kein Verlust der antikonvulsiven Wirksamkeit (Toleranzentwicklung) während einer fortlaufenden Behandlung über die gesamte Dauer beobachtet.

Aus den begrenzt verfügbaren Studien können keine definitiven Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Imepitoin als Zusatztherapie zu Phenobarbital, Kaliumbromid und/oder Levetiracetam gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Geräuschphobie

Die Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion von Angst und Furcht bei Geräuschphobie wurde bei Hunden, die jünger als 12 Monate sind, nicht untersucht.

Bei Hunden mit Geräuschphobie kann eine bis zu 2 Tage lange Vorbehandlung notwendig sein, damit die optimale anxiolytische Wirksamkeit erreicht wird. Siehe Abschnitt 4.9. (Dosierung und Art der Anwendung).

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels wurde nicht untersucht bei Hunden mit weniger als 2 kg Körpergewicht oder bei Hunden mit Nieren-, Leber- oder Herzerkrankungen sowie gastrointestinalen oder anderen Erkrankungen.

Anxiolytische Medikamente, die am Benzodiazepinrezeptor wirken, wie Imepitoin, können zur Enthemmung von Angst basierendem Verhalten führen. Daher kann das Tierarzneimittel das Aggressionsniveau erhöhen oder verringern.

Bei Hunden mit Aggressionsproblemen in der Anamnese sollte eine gründliche Nutzen-Risiko-Bewertung vor der Behandlung durchgeführt werden. Diese Bewertung sollte Reizfaktoren und Situationen berücksichtigen, die früher mit aggressivem Verhalten vorkamen. In diesen Fällen sollte vor dem Beginn der Behandlung eine Verhaltenstherapie oder Zuweisung zu einem Verhaltensspezialisten in Betracht gezogen werden. Soweit erforderlich, sollten zusätzliche Maßnahmen, um das Risiko von Aggressionsproblemen zu verringern, bei diesen Hunden vor Beginn der Behandlung ergriffen werden.

Bei plötzlichem Absetzen der Imepitoin-Therapie können leichte Verhaltensänderungen oder muskuläre Symptome beobachtet werden.

Die Indikation zur Behandlung der Geräuschphobie basiert auf einer pivotalen Feldstudie, die eine 3-tägige Behandlung anlässlich eines Lärmereignisses mit Feuerwerken untersuchte. Eine längere Behandlungsdauer der Geräuschphobie liegt im Ermessen des Tierarztes auf Basis seiner Nutzen-Risiko-Bewertung. Eine Verhaltenstherapie sollte erwogen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Die Einnahme dieses Tierarzneimittels kann Benommenheit, Lethargie und Übelkeit verursachen. Bei versehentlicher Einnahme insbesondere durch Kinder ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Um einer versehentlichen Einnahme der Tabletten vorzubeugen, sollte die Flasche sofort wieder verschlossen werden, nachdem die für eine Anwendung nötige Anzahl Tabletten entnommen wurde.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Idiopathische Epilepsie

Folgende milde und im Allgemeinen vorübergehende Nebenwirkungen wurden in präklinischen und klinischen Studien zur Indikation bei Epilepsie beobachtet (in Reihenfolge abnehmender Häufigkeit): Ataxie, Emesis, Polyphagie zu Beginn der Behandlung, Somnolenz (sehr häufig); Hyperaktivität, Apathie, Polydypsie, Durchfall, Desorientiertheit, Anorexie, vermehrter Speichelfluss, Polyurie (häufig); Vorfall der Nickhaut und eingeschränktes Sehvermögen (Einzelfallberichte).

Im klinischen Einsatz bei Hunden mit Epilepsie wurde ein Auftreten von Aggressivität gelegentlich berichtet, erhöhte Geräuschempfindlichkeit und Angst wurden selten berichtet. Möglicherweise stehen diese Symptome mit der Behandlung in Zusammenhang. Jedoch können diese Symptome auch im Rahmen der präiktalen oder postiktalen Phase oder als erkrankungsbedingte Verhaltensänderung auftreten.

Eine leichte Erhöhung der Kreatinin-, Harnstoff- und Cholesterin-Plasmaspiegel wurde bei Hunden, die mit Imepitoin behandelt wurden, beobachtet. Diese überschritten jedoch im Allgemeinen nicht die physiologischen Referenzbereiche und waren nicht mit klinisch bedeutsamen Beobachtungen oder Ereignissen verbunden.

Geräuschphobie

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in präklinischen und klinischen Studien zum Einsatz bei Geräuschphobie beobachtet: Ataxie, gesteigerter Appetit, Lethargie (sehr häufig); Erbrechen, Aggression (siehe Abschnitt 4.5) (häufig); Hyperaktivität, Somnolenz, Hypersalivation (gelegentlich). Die meisten Ereignisse sind vorübergehend und klingen während oder kurz nach Beendigung der Behandlung ab.

Eine vorübergehende Ataxie wurde sehr häufig in der klinischen Studie zur Geräuschphobie berichtet und trat früh im Lauf der Behandlung auf. Bei mehr als der Hälfte der Hunde mit Ataxie in dieser klinischen Studie sind die Symptome spontan innerhalb von 24 Stunden bei fortgesetzter Behandlung und bei der Hälfte der restlichen Hunde innerhalb von 48 Stunden abgeklungen.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Anwendung des Tierarzneimittels wird nicht empfohlen bei Zuchtrüden oder bei Hündinnen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 4.10).

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Das Tierarzneimittel wurde in Kombination mit Phenobarbital, Kaliumbromid und/oder in wenigen Fällen mit Levetiracetam angewendet und dabei wurden keine gesundheitsschädlichen Wechselwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Idiopathische Epilepsie

Imepitoin wird in einer Dosis von 10 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingegeben. Die Tabletten können halbiert werden, um eine dem individuellen Körpergewicht des Hundes entsprechend angepasste Dosis zu verabreichen. Zurückbleibende halbe Tabletten sollten für die nächste Dosis verwendet werden.

Die erforderliche Dosis ist von Hund zu Hund verschieden und hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Die empfohlene Initialdosis von Imepitoin beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich.

Die initiale Dosis kann anhand des Körpergewichts in der Dosiertabelle abgelesen werden. Wenn die Anfälle nach wenigstens einer Behandlungswoche mit der gewählten Dosis nicht ausreichend reduziert werden, sollte der Hund dem behandelnden Tierarzt erneut vorgestellt werden. Wenn der Hund das Tierarzneimittel gut verträgt, kann die Dosis in 50 – 100 % Schritten auf die Maximaldosis von 30 mg je kg Körpergewicht zweimal täglich gesteigert werden.

Die Bioverfügbarkeit ist höher, wenn das Tierarzneimittel dem nüchternen Hund verabreicht wird. Der Zeitabstand zwischen Tabletteneingabe und Fütterung sollte gleich bleiben.

Anzahl der Tabletten (zweimal täglich einzugeben) zur Einleitung der Epilepsiebehandlung:

Dosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Anzahl Tabletten pro Anwendung	
	Körpergewicht (kg)	100 mg Tabletten
5	1/2	
5,1 – 10	1	
10,1 – 15	1 1/2	
15,1 – 20		1/2
20,1 – 40		1
40,1 – 60		1 1/2
Über 60		2

Geräuschphobie

Orale Eingabe einer Dosis von 30 mg Imepitoin pro kg Körpergewicht zweimal täglich, im Abstand von ungefähr 12 Stunden.

Die Tabletten können halbiert werden, um eine dem individuellen Körpergewicht des Hundes entsprechend angepasste Dosis zu verabreichen.

Die Therapie soll 2 Tage vor dem erwarteten Lärmereignis begonnen werden und während des Lärmereignisses entsprechend des Körpergewichts und der unten stehenden Dosiertabelle fortgesetzt werden.

Die Bioverfügbarkeit ist höher, wenn das Tierarzneimittel dem nüchternen Hund verabreicht wird. Der Zeitabstand zwischen Tabletteneingabe und Fütterung sollte gleich bleiben.

Anzahl der Tabletten (zweimal täglich einzugeben) zur Behandlung der Geräuschphobie:

Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich	Anzahl Tabletten pro Anwendung	
	Körpergewicht (kg)	100 mg Tablette
2,5 – 3,9	1	
4 – 5,9	1 1/2	
6 – 7,9	2	
8 – 10,9	3	
11 – 15,9		1
16 – 22,9		1 1/2
23 – 29,9		2
30 – 36,9		2 1/2
37 – 43,9		3

44 – 49,9		3 ½
50 – 55,9		4
56 – 71,9		4 ½
72 – 80		5

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Bei wiederholter Überdosierung bis zum Fünffachen der empfohlenen Maximaldosis von 30 mg Imepitoin per kg Körpergewicht wurden zentralnervöse Effekte und gastrointestinale Symptome und eine reversible Verlängerung des QT-Intervalls verzeichnet. In der Regel sind die Symptome bei solchen Dosen nicht lebensbedrohlich und sind unter symptomatischer Behandlung im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden reversibel.

Die zentralnervösen Symptome können den Verlust der Stellreflexe, verminderte Aktivität, Lidschluss, Tränenfluss, trockene Augen und Nystagmus einschließen.

Beim Fünffachen der empfohlenen Dosis kann das Körpergewicht abnehmen.

Bei Rüden, denen das Zehnfache der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis verabreicht wurde, wurde eine diffuse Atrophie der Samenkanälchen in den Hoden in Verbindung mit einer niedrigeren Spermienanzahl beobachtet (siehe Abschnitt 4.7)

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, Imepitoin
ATCvet-Code: QN03AX90

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Imepitoin ist eine zentral wirkende Substanz mit anxiolytischen und antiepileptischen Eigenschaften, die die Blut-Hirn-Schranke ohne Beteiligung aktiver Transport- oder Clearance-Mechanismen durchdringt und sich umgehend gleichmäßig zwischen Plasma und Hirn verteilt. Hier wirkt es als partieller Agonist mit geringer Affinität zum Benzodiazepin-Rezeptor.

Der anxiolytische Effekt von Imepitoin wird durch den GABA_A Rezeptor vermittelt. Imepitoin verhindert auch Krampfanfälle, indem es die vom GABA_A-Rezeptor vermittelte hemmende Wirkung auf die Neurone verstärkt und darüber hinaus wirkt Imepitoin als schwacher Kalziumkanalblocker, was zu seiner antikonvulsiven Wirkung beitragen kann.

Klinische Studien für Epilepsie

In einer europäischen Feldstudie wurde die Wirksamkeit von Imepitoin mit Phenobarbital bei 226 Hunden mit erstmals diagnostizierter idiopathischer Epilepsie verglichen. 45% der Tiere der Imepitoin-Gruppe und 20 % der Phenobarbital-Gruppe wurden aus der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, unter anderem wegen unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung. In der verbliebenen Hundepopulation (64 Hunde der Pexion-Gruppe und 88 Hunde der Phenobarbital-Gruppe) wurden folgende klinischen Ergebnisse beobachtet: die durchschnittliche Häufigkeit generalisierter Anfälle wurde von 2,3 Anfällen im Monat in der Imepitoin-Gruppe und 2,4 Anfällen im Monat in der Phenobarbital-Gruppe auf 1,1 Anfälle im Monat in beiden Gruppen nach 20 Wochen Behandlung reduziert. Der Unterschied zwischen der Imepitoin- und der Phenobarbital-Gruppe in der monatlichen Anfallshäufigkeit während der Behandlung lag (unter Berücksichtigung des Unterschieds in den Ausgangswerten) bei 0,004 mit einem 95 % Konfidenzintervall [-0,928; 0,935]. Während der

Auswertungsphase von 12 Wochen machte der Anteil anfallsfreier Hunde 47 % (30 Hunde) in der Imepitoin-Gruppe und 58 % (51 Hunde) in der Phenobarbital-Gruppe aus.

Die Verträglichkeit bei den Behandlungen wurde mit den Daten der gesamten Studienpopulation ausgewertet (116 Tiere in der Imepitoin-Gruppe und 110 Tiere in der Phenobarbital-Gruppe). Steigende Dosierungen von Phenobarbital waren verbunden mit einem Anstieg der Leberenzyme ALT, AP, AST, GGT und GLDH. Im Vergleich dazu führte eine Erhöhung der Imepitoin-Dosis nicht zum Anstieg dieser Enzyme. Ein leichter Anstieg des Kreatinin-Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert wurde bei Hunden, die mit Imepitoin behandelt wurden, beobachtet. Dennoch blieb der obere Grenzwert des Konfidenzintervalls für Kreatinin bei allen Probeentnahmezeitpunkten im Referenzbereich. Außerdem wurden im Vergleich von Imepitoin mit Phenobarbital weniger Nebenwirkungen in Bezug auf Polyurie (10 % ggü. 19 % der Hunde), Polydipsie (14 % ggü. 23 %) und eine merkliche Sedierung (14 % ggü. 25 %) verzeichnet. Zu Einzelheiten siehe Abschnitt 4.6 Nebenwirkungen.

In einer US-Feldstudie wurde die Wirksamkeit einer festgelegten Dosis von 30 mg/kg Imepitoin zweimal täglich mit einem Placebo bei 151 Hunden mit idiopathischer Epilepsie während einer 84-tägigen Behandlung verglichen. Der Anteil von Hunden ohne generalisierte Anfälle betrug 21 % (21 von 99 Hunden; 95% Konfidenzintervall [0,131; 0,293]) in der Imepitoin-Gruppe und 8 % (4 von 52 Hunden; 95 % Konfidenzintervall [0,004; 0,149]) in der Placebo-Gruppe. 25 % der Hunde haben auf die Behandlung mit Imepitoin nicht angesprochen (dieselbe oder höhere Häufigkeit von Anfällen).

Klinische Studie für Geräuschphobie

In einer placebo-kontrollierten Feldstudie mit 3-tägiger Behandlungsdauer wurde die Wirksamkeit von Imepitoin bei Hunden mit diagnostizierter Geräuschphobie während des traditionellen Silvester-Feuerwerks untersucht. Für die Wirksamkeitsanalyse waren 226 Hunde (104 Imepitoin, 122 Placebo) geeignet (wenigstens eine Dosis der Medikation wurde verabreicht und Daten für die Auswertung der ko-primären Endpunkte wurden erhoben). Die folgenden Ergebnisse wurden für die beiden ko-primären Endpunkte beobachtet:

1. Einschätzung des generellen Behandlungserfolgs während der Studie durch den Besitzer (aufgrund der Symptome während des Lärmereignisses und Vergleich zu den Symptomen während eines/mehrerer früheren/er Lärmereignis(se) ohne Behandlung): Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer guten oder exzellenten Wirkung war signifikant höher in der Imepitoin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (Odds Ratio = 4.689; $p < 0.0001$, 95% CI [2.79;7.89]).
2. Vom Besitzer angegebenes Maß für die Angstsymptome seines Hundes (basierend auf der Lincoln Sound Sensitivity Scale) während eines Lärmereignisses: Die Summenwerte zeigten einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Imepitoin mit einem Unterschied im Angstscore zwischen Imepitoin und Placebo von -6,1; $p < 0.0001$, 95% CI [-8.6;-3.6].

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Resorption

Pharmakokinetischen Studien zufolge wird Imepitoin nach oraler Anwendung gut resorbiert (> 92 %). Ein ausgeprägter First-Pass-Effekt tritt nicht auf. Nach oraler Verabreichung von Imepitoin-Tabletten in einer Dosierung von 30 mg/kg ohne Futter wird die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von ca. 18 µg/ml schnell erreicht (T_{max} ca. 2 Stunden). Die gleichzeitige Verabreichung der Imepitoin-Tabletten mit Futter reduziert die Gesamt-AUC um 30 %, führt aber nicht zu signifikanten Veränderungen von T_{max} und C_{max} . Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen nicht.

Distribution

Über den gesamten therapeutischen Dosisbereich von Imepitoin besteht eine Dosislinearität. Das Verteilungsvolumen von Imepitoin ist relativ groß (579 bis 1548 ml/kg). Die *in-vivo*-Plasmaproteinbindung von Imepitoin bei Hunden ist gering (60 – 70 %). Wechselwirkungen mit stark proteingebundenen Substanzen sind daher nicht zu erwarten.

Eine Akkumulation von Imepitoin im Plasma bei wiederholter Anwendung findet nach Erreichen des Fließgleichgewichts (steady state) nicht statt.

Metabolismus

Imepitoin wird vor der Ausscheidung weitgehend metabolisiert. Die Metabolitenprofile in Urin und Kot zeigten vier inaktive Hauptmetaboliten, die als Ergebnis oxidativer Modifikation entstehen.

Elimination

Imepitoin wird rasch aus dem Blut eliminiert (Cl = 260 bis 568ml/Stunde/kg). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1,5 bis 2 Stunden. Der Wirkstoff und seine Metaboliten werden zum größten Teil mit dem Kot und nicht mit dem Urin ausgeschieden, so dass bei Hunden mit eingeschränkter Nierenfunktion keine größere Veränderung der Pharmakokinetik und keine Akkumulation zu erwarten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lactose Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Magnesiumstearat
Natriumcarboxymethylstärke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Eine Kunststoffflasche (HDPE) mit kindersicherem Verschluss enthält 30, 100 oder 250 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim/Rhein
DEUTSCHLAND

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 25.02.2013
Datum der letzten Verlängerung: 21.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.