

BD/2020/REG NL 125109/zaak 737662

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Besluitende op de aanvraag d.d. 29 mei 2019 van CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH te Burgdorf tot verkrijging van een handelsvergunning voor een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 2.19, eerste lid, van de Wet dieren, in samenhang met artikel 2.1 en artikel 2.12 van het Besluit diergeneesmiddelen, voor het diergeneesmiddel **Phenotab Flavoured 25 mg tabletten voor honden, REG NL 125109**;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. Een handelsvergunning voor het diergeneesmiddel te verlenen omdat, zoals blijkt uit bijbehorend(e) beoordelingsrapport(en), voldaan wordt aan de voorwaarden genoemd in artikel 2.19, derde lid van de Wet dieren en de overige bij of krachtens de Wet dieren gestelde voorwaarden;
2. De geldingsduur voor deze handelsvergunning is vijf jaar en treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.
3. Deze handelsvergunning wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren, gelezen in samenhang met artikel 2.26, derde lid, van het Besluit diergeneesmiddelen en artikel 2.46 van de Regeling diergeneesmiddelen.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de voorschriften verbonden zoals vermeld in de Samenvatting van de Productkenmerken.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant, worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

BD/2020/REG NL 125109/zaak 737662

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 21 augustus 2020

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

PHENOTAB FLAVOURED 25 mg tabletten voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel

Fenobarbital 25 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ronde en convexe tablet, wit met bruine spikkels, met een kruisvormige breukstreep aan één zijde.

Tabletten kunnen worden verdeeld in 2 of 4 gelijke delen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Preventie van aanvallen veroorzaakt door gegeneraliseerde epilepsie bij honden.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij bekende gevallen van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, één van de hulpstoffen of andere barbituraten. Niet gebruiken bij dieren met een ernstige leveraandoening.

Niet gebruiken bij dieren met ernstige nier- of cardiovasculaire aandoeningen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Aanbevolen wordt de klinische pathologie van de patiënt te controleren, voor het eerst 2-3 weken na het begin van de behandeling en vervolgens elke 4-6 maanden. Het is belangrijk om te weten dat de effecten van hypoxie na een aanval kunnen leiden tot verhoogde concentraties leverenzymen.

Langdurige behandeling met fenobarbital resulteert in gewenning en afhankelijkheid, wat kan leiden tot een spontane terugkeer van symptomen bij plotselinge beëindiging van de behandeling. Voor een succesvolle behandeling is het essentieel dat tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Sommige honden zijn tijdens de behandeling vrij van epileptische aanvallen, maar sommige honden vertonen slechts een vermindering van het aantal aanvallen, en sommige honden reageren niet op de behandeling.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Voorzichtigheid is geboden bij dieren met een verminderde lever- en/of nierfunctie, hypovolemie, bloedarmoede en hart- of ademhalingsproblemen.

Aanbevolen wordt de leverfunctie te beoordelen alvorens te beginnen met de behandeling. Het risico van hepatotoxische bijwerkingen kan worden verkleind of vertraagd door een zo laag mogelijke effectieve dosis toe te dienen.

Fenobarbital kan de activiteit van serum alkalische fosfatase en transaminases verhogen. Deze verhoging kan niet-pathologische veranderingen aanduiden, maar een verhoogde activiteit van serum alkalische fosfatase en transaminases kan ook duiden op hepatotoxiciteit. Daarom wordt in het geval van een vermoeden van hepatotoxiciteit leverfunctietesten aanbevolen.

Stoppen met het gebruik van fenobarbital of overstappen op of van een ander type epilepsiebehandeling dient geleidelijk te gebeuren, om een toename in de frequentie van epileptische aanvallen te voorkomen.

Bij gestabiliseerde epileptische patiënten, is voorzichtigheid geboden bij het wisselen tussen fenobarbital-formules.

De tabletten zijn voorzien van een smaakje. Om onbedoelde inname te voorkomen, moeten de tabletten buiten het bereik van dieren worden bewaard.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Barbituraten kunnen overgevoeligheid veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor barbituraten moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Accidentele inname kan intoxicatie veroorzaken en kan fataal zijn, met name voor kinderen. Zorg ervoor dat kinderen niet in contact komen met het diergeneesmiddel. Bewaar dit diergeneesmiddel in de originele verpakking om accidentele inname te voorkomen. Telkens wanneer een ongebruikt deel van de tablet wordt bewaard tot het volgende gebruik, dient dit terug in de geopende blisterverpakking geplaatst en in de kartonnen doos gedaante worden. In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Fenobarbital is teratogeen en kan toxisch zijn voor ongeboren kinderen en kinderen die borstvoeding krijgen; het kan de ontwikkeling van de hersenen beïnvloeden en tot cognitieve stoornissen leiden. Fenobarbital wordt uitgescheiden in de moedermelk. Zwangere vrouwen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwen die borstvoeding geven moeten accidentele inname als gevolg van hand-mondcontact en langdurig huidcontact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het is aan te bevelen om tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel wegwerphandschoenen te dragen om huidcontact met het diergeneesmiddel te beperken.

Was uw handen grondig na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In sommige gevallen wordt polyfagie, polyurie en polydipsie gemeld, maar deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling.

Bij doses van meer dan 20 mg/kg/dag of wanneer serumconcentraties van fenobarbital hoger worden dan 45 µg/ml, kan toxiciteit optreden.

Bij aanvang van de behandeling kunnen ataxie en sedatie optreden, maar deze effecten zijn meestal tijdelijk en verdwijnen bij de meeste, maar niet alle, patiënten bij voortzetting van de behandeling. Sommige dieren kunnen een paradoxale hyperexcitatie vertonen, met name na het starten van de behandeling. Aangezien deze hyperexcitatie niet in verband wordt gebracht met overdosering, is verlaging van de dosering niet nodig. Sedatie en ataxie worden reden tot zorg wanneer serumconcentraties de bovengrens van het therapeutische bereik bereiken. Hoge plasmaconcentraties kunnen worden geassocieerd met hepatotoxiciteit. Fenobarbital kan schadelijke effecten hebben op stamcellen uit het beenmerg. Gevolgen zijn immunotoxische pancytopenie en/of neutropenie. Deze bijwerkingen verdwijnen na het staken van de behandeling. Het behandelen van honden met fenobarbital kan hun TT4 of FT4 concentraties in serum laten dalen, hoewel dit geen indicatie hoeft te zijn van hypothyreoïdie. Behandeling met een schildklierhormoonvervanger dient uitsluitend te worden gestart als er klinische tekenen van de aandoening aanwezig zijn. Als de bijwerkingen ernstig zijn, wordt een verlaging van de toegediende dosis aanbevolen.

4.7 Gebruik tijdens dracht of lactatie

Dracht:

Uitsluitend gebruik overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Uit laboratoriumonderzoek bij laboratoriumdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op een effect van fenobarbital tijdens de prenatale groei, met name het veroorzaken van permanente veranderingen in de neurologische en seksuele ontwikkeling. Neonatale bloedingsneigingen zijn geassocieerd met fenobarbital behandeling tijdens de dracht. Maternale epilepsie is mogelijk een bijkomende risicofactor voor een verstoorde ontwikkeling van de foetus. Daarom moet dracht bij epileptische honden zo veel mogelijk worden voorkomen. Bij dracht moet het risico dat de behandeling kan leiden tot een verhoogd aantal aangeboren afwijkingen worden afgewogen tegen het risico van het tijdelijk stoppen van de behandeling tijdens de dracht. Beëindiging van de behandeling wordt niet aanbevolen. De dosis dient echter zo laag mogelijk te zijn. Fenobarbital passeert de placenta en bij hoge doseringen kunnen (reversibele) ontweningsverschijnselen bij de pasgeboren pups niet worden uitgesloten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht bij honden.

Lactatie:

Uitsluitend gebruik overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Fenobarbital wordt uitgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk en tijdens het zogen dienen de pups zorgvuldig gecontroleerd te worden op ongewenste sedatieve effecten. Vroegtijdig spenen kan een optie zijn. Als somnolentie/sedatieve effecten (die het zuigen zouden kunnen verstoren) zich voordoen bij zogende pasgeboren pups, dient een kunstmatige zuigmethode te worden gekozen. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de lactatie bij honden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een therapeutische dosis fenobarbital voor anti-epileptische behandeling kan plasma-eiwitten aanzienlijk induceren (zoals α 1zuur glycoproteïne, AGP), welke diergeneesmiddelen aan zich binden. Fenobarbital kan de activiteit van sommige diergeneesmiddelen (bijv. anti-epileptica, chlooramfenicol, corticosteroiden, doxycycline, bètablokkers en metronidazol) verminderen door het metabolisme te verhogen door inductie van enzymen die diergeneesmiddelen metaboliseren in levermicrosomen. Daarom moet speciale aandacht worden besteed aan de farmacokinetiek en dosering van diergeneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend. De plasmaconcentratie van een aantal diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld cyclosporine, schildklierhormonen en theofylline) daalt in geval van gelijktijdige toediening van fenobarbital. Gelijktijdig gebruik met andere diergeneesmiddelen met een centraal depressieve werking (zoals narcotische analgetica, morfinederivaten, fenothiazines, antihistaminica, clomipramine en chlooramfenicol) kan de effecten van fenobarbital verhogen. Cimetidine en ketoconazol zijn remmers van hepatische enzymen: gelijktijdig gebruik met fenobarbital kan leiden tot een verhoging van de serumconcentratie van fenobarbital. Fenobarbital kan

de absorptie van griseofulvine verminderen. Gelijktijdig gebruik met kaliumbromide verhoogt het risico op pancreatitis. Gebruik van fenobarbital tabletten in combinatie met primidon wordt niet aanbevolen, aangezien primidon voornamelijk wordt gemetaboliseerd tot fenobarbital. De volgende diergeneesmiddelen kunnen de convulsiedrempel verlagen: bijvoorbeeld quinolonen, hoge doses β -lactam antibiotica, theofyline, aminofyline, cyclosporine en propofol. Diergeneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen veranderen, dienen alleen te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk en indien er geen veiliger alternatief bestaat.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal gebruik.

Dosering

De aanbevolen begin dosis is 2,5 mg fenobarbital per kg lichaamsgewicht (dit komt overeen met 1 tablet per 10 kg), tweemaal daags toegediend.

Dankzij de kruisvormige breukstreep kunnen de tabletten worden verdeeld in twee gelijke helften (12.5 mg fenobarbital) of vier gelijke kwarten (6.25 mg fenobarbital). Verdeelde tabletten moeten bij de volgende toediening worden gebruikt.

Voor een succesvolle behandeling moeten tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Steady-state serumconcentraties worden pas één tot twee weken nadat de behandeling is gestart bereikt. Het volledige effect van de medicatie is de eerste twee weken niet zichtbaar en doses dienen niet te worden verhoogd gedurende deze periode.

Eventuele aanpassingen aan de begin dosering dienen bij voorkeur te worden uitgevoerd op basis van klinische werkzaamheid, bloedconcentraties van fenobarbital en de aanwezigheid van bijwerkingen. Het vaststellen van bloedconcentraties is essentieel voor een correcte behandeling. De fenobarbital concentraties die als effectief voor de behandeling worden beschouwd variëren van 15 tot 40 $\mu\text{g/ml}$. Vanwege de verschillen in uitscheiding van fenobarbital en verschillen in gevoeligheid, kunnen de uiteindelijke werkzame doseringen aanzienlijk variëren per patiënt (van 1 mg tot 15 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags).

Bij onvoldoende therapeutische werkzaamheid kan de dosering telkens worden verhoogd in stappen van 20%, waarbij de serumconcentraties van fenobarbital moeten worden gecontroleerd.

Indien de aanvallen niet voldoende worden voorkomen en als de maximale concentratie ongeveer 40 $\mu\text{g/ml}$ bedraagt, dient de diagnose te worden heroverwogen en/of dient een tweede anti-epileptisch diergeneesmiddel (bijvoorbeeld bromiden) aan het behandelingsprotocol worden toegevoegd.

Plasmaconcentraties dienen te worden geïnterpreteerd in samenhang met de geobserveerde respons op de behandeling en een volledige klinische evaluatie, inclusief het monitoren van toxische effecten bij elk dier.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Symptomen van overdosering zijn:

- depressie van het centrale zenuwstelsel aangetoond door symptomen variërend van slaap tot coma,
- ademhalingsproblemen,
- cardiovasculaire problemen, hypotensie en shock, resulterend in nierinsufficiëntie en de dood.

Verwijder het ingeslikte diergeneesmiddel uit de maag in geval van een overdosis en geef respiratoire en cardiovasculaire ondersteuning naar behoefte.

Het belangrijkste doel hierbij is intensieve symptomatische en ondersteunende behandeling, waarbij bijzondere aandacht wordt besteed aan het instandhouden van cardiovasculaire-, ademhalings- en nierfuncties, en het op peil houden van de elektrolytenbalans.

Er is geen specifiek antidotum, maar CZS-stimulerende middelen (zoals doxapram) kunnen het ademhalingscentrum stimuleren.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: anti-epileptica/barbituraten en derivaten
ATCvet-code: QN03AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Fenobarbital is een barbituraat met een anti-epileptische werking. Fenobarbital wordt gebruikt in de ideopathische vorm van gegeneraliseerde epilepsie bij honden. Fenobarbital werkt op het centrale niveau, is van invloed op de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuurreceptor, en remt op die manier convulsies. De specifiekere werking van fenobarbital, vergeleken met andere barbituraten, tegen epilepsie hangt mogelijk samen met zijn pKa-waarde (7,3). De lokale acidose in een getroffen/actief neuronaal gebied zorgt voor de transformatie van meer fenobarbital naar zijn actieve vorm. Barbituraten zorgen voor enzyminductie en versnellen zodoende hun eigen afbraak.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Als een zwak zuur wordt fenobarbital goed geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal na orale toediening aan honden, hoewel piekplasmaconcentraties pas 1,5-6 uur na toediening worden bereikt. Plasma-eiwitbinding van fenobarbital bedraagt 45% en het distributievolume is $0,7 \pm 0,15$ l/kg. Een steady-state serumconcentratie wordt 8-15,5 dagen na het begin van de behandeling bereikt. Fenobarbital is redelijk oplosbaar in vet en passeert de bloed-hersenbarrière langzaam. Het barbituraateffect ontwikkelt zich daarom langzaam, maar blijft gedurende een lange periode actief. Vanwege de gemiddelde oplosbaarheid in vet van fenobarbital vindt herdistributie naar het vetweefsel langzaam plaats. Fenobarbital passeert de placenta en komt in de moedermelk terecht. Fenobarbital wordt in de lever omgezet in p-hydroxyfenobarbital, dat, als gevolg van een geringer anti-epileptische effect, niet langer een aanzienlijke bijdrage levert aan de werking van fenobarbital. Van de toegediende dosis wordt ongeveer 25% ongewijzigd uitgescheiden in de urine (eliminatiehalfwaardetijd 37-75 uur) en ongeveer 75% wordt uitgescheiden als glucuronide en sulfaatderivaten van p-hydroxyfenobarbital, en als ongeconjugeerd p-hydroxyfenobarbital. Na een dagelijkse toediening van 5,5 mg fenobarbital per kg lichaamsgewicht gedurende 90 dagen kan een kortere eliminatiehalfwaardetijd worden vastgesteld (van $88,7 \pm 19,6$ naar $47,5 \pm 10,7$ uur). Onder basische omstandigheden wordt de uitscheiding van fenobarbital in de urine versneld. Er bestaat een wijde individuele variatie in de mate van fenobarbital metabolisme als gevolg van het effect van fenobarbital op microsomale leverenzymen. De eliminatiehalfwaardetijden variëren niet alleen per dier maar ook binnen één en hetzelfde dier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, microkristallijn
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Silicum, colloïdaal gehydrateerd
Magnesiumstearaat
Gist (gedroogd)
Kipsmaak

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 30 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.
Bewaar de blister in de buitenverpakking.
Alle overgebleven gedeelde tabletten moeten in de geopende blister worden teruggeplaatst en bij de volgende toediening worden gebruikt.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aluminium - PVC/PE/PVDC blister

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 3 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 5 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 10 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 25 blisters van 10 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. HOUDER VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
31303 Burgdorf
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 125109

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 21 augustus 2020

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

KANALISATIE

UDA

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Phenotab Flavoured 25 mg tabletten voor honden
fenobarbital

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:
Fenobarbital 25 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

4. VERPAKKINGSGROOTTE

3 x 10 tabletten
5 x 10 tabletten
10 x 10 tabletten
25 x 10 tabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond.

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.
Personen met een bekende overgevoeligheid voor barbituraten moeten contact met dit diergeneesmiddel vermijden.
Kinderen lopen met name risico op vergiftiging, wat tot de dood kan leiden. Zorg ervoor dat kinderen niet in contact komen met het diergeneesmiddel.

Zwangere vrouwen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwen die borstvoeding geven moeten contact met dit diergeneesmiddel vermijden, aangezien dit schadelijk is voor het ongeboren kind en kinderen die borstvoeding krijgen.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaar de blister in de buitenverpakking. Alle overgebleven gedeelde tabletten moeten in de geopende blister worden teruggeplaatst en bij de volgende toediening worden gebruikt.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDA

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
31303 Burgdorf
Duitsland

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 125109

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium/ PVC/ PE/PVDC blisterverpakking

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Phenotab Flavoured 25 mg tabletten voor honden
Fenobarbital

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDA

6. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 125109

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER:
Phenotab Flavoured 25 mg tabletten voor honden

**1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDE**

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
31303 Burgdorf
Duitsland

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Phenotab Flavoured 25 mg tabletten voor honden
Fenobarbital

3. GEHALTE AAN WERKZAME STOF EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Fenobarbital 25 mg

Ronde en convexe gearomatiseerde tablet, wit met bruine spikkels, met een kruisvormige breukstreep aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in 2 of 4 gelijke delen

4. INDICATIE(S)

Preventie van aanvallen veroorzaakt door generaliseerde epilepsie bij honden.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij bekende gevallen van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel één van de hulpstoffen of andere barbituraten. Niet gebruiken bij dieren met een ernstige leveraandoening. Niet gebruiken bij dieren met ernstige nier- of cardiovasculaire aandoeningen.

6. BIJWERKINGEN

In sommige gevallen wordt polyfagie, polyurie en polydipsie gemeld, maar deze bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling.

Bij doses van meer dan 20 mg/kg/dag of wanneer concentraties van fenobarbital hoger worden dan 45 µg/ml, kan toxiciteit optreden.

Bij aanvang van de behandeling kunnen ataxie en sedatie optreden, maar deze effecten zijn meestal tijdelijk en verdwijnen bij de meeste, maar niet alle, patiënten bij voortzetting van de behandeling. Sommige dieren kunnen een paradoxale hyperexcitatie vertonen, met name na het starten van de behandeling. Aangezien deze hyperexcitatie niet in verband wordt gebracht met overdosering, is verlaging van de dosering niet nodig. Sedatie en ataxie worden redene tot zorg wanneer serumconcentraties de bovengrens van het therapeutische bereik bereiken. Hoge plasma concentraties kunnen worden geassocieerd met hepatotoxiciteit. Fenobarbital kan schadelijke effecten hebben op stamcellen uit het beenmerg. Gevolgen zijn immunotoxische pancytopenie en/of neutropenie. Deze bijwerkingen verdwijnen na het staken van de behandeling. Het behandelen van honden met

fenobarbital kan hun TT4 of FT4 concentraties in serum laten dalen, hoewel dit geen indicatie hoeft te zijn van hypothyreoïdie. Behandeling met een schildklierhormoon vervanger dient uitsluitend te worden gestart als er klinische tekenen van de aandoening aanwezig zijn.

Als de bijwerkingen ernstig zijn, wordt een verlaging van de toegediende dosis aanbevolen

7. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond.

8. DOSERING VOOR ELKE DIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Oraal gebruik.

Dosering

De aanbevolen begin dosis is 2,5 mg fenobarbital per kg lichaamsgewicht (dit komt overeen met 1 tablet per 10 kg), tweemaal daags toegediend.

Dankzij de kruisvormige breukstreep kunnen de tabletten worden verdeeld in twee gelijke helften (12.5 mg fenobarbital) of vier gelijke kwarten (6.25 mg fenobarbital). Verdeelde tabletten moeten bij de volgende toediening worden gebruikt.

Voor een succesvolle behandeling moeten tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Steady-state serumconcentraties worden pas één tot twee weken nadat de behandeling is gestart bereikt. Het volledige effect van de medicatie is de eerste twee weken niet zichtbaar, en doses dienen niet te worden verhoogd gedurende deze periode.

Eventuele aanpassingen aan de begin dosering dienen bij voorkeur te worden uitgevoerd op basis van klinische werkzaamheid, bloedconcentraties van fenobarbital en de aanwezigheid van bijwerkingen. Het vaststellen van bloedconcentraties is essentieel voor een correcte behandeling. De fenobarbital concentraties die als effectief voor de behandeling worden beschouwd variëren van 15 tot 40 µg/ml. Vanwege de verschillen in uitscheiding van fenobarbital en verschillen in gevoeligheid kunnen de uiteindelijke werkzame doseringen aanzienlijk variëren per patiënt (van 1 mg tot 15 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags).

Bij onvoldoende therapeutische werkzaamheid kan de dosering telkens worden verhoogd in stappen van 20%, waarbij de serumconcentraties fenobarbital moeten worden gecontroleerd.

Indien de aanvallen niet voldoende worden voorkomen en als de maximale concentratie ongeveer 40 µg/ml bedraagt, dient de diagnose te worden heroverwogen en/of dient een tweede anti-epileptisch diergeneesmiddel (bijvoorbeeld bromiden) aan het behandelingsprotocol worden toegevoegd.

Plasmaconcentraties dienen te worden geïnterpreteerd in samenhang met de geobserveerde respons op de behandeling en een volledige klinische evaluatie, inclusief het monitoren van toxische effecten bij elk dier.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Dankzij de kruisvormige breukstreep kunnen de tabletten worden verdeeld in twee of vier gelijke delen.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

Bewaar de blister in de buitenverpakking.

Alle overgebleven gedeelde tabletten moeten in de geopende blister worden teruggeplaatst en bij de volgende toediening worden gebruikt.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de doos en de blister na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Aanbevolen wordt de klinische pathologie van de patiënt te controleren, voor het eerst 2-3 weken na het begin van de behandeling en vervolgens elke 4-6 maanden. Het is belangrijk om te weten dat de effecten van hypoxie na een aanval kunnen leiden tot verhoogde concentraties leverenzymen.

Langdurige behandeling met fenobarbital resulteert in gewenning en afhankelijkheid, wat kan leiden tot een spontane terugkeer van symptomen bij plotselinge beëindiging van de behandeling. Voor een succesvolle behandeling is het essentieel dat tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Sommige honden zijn tijdens de behandeling vrij van epileptische aanvallen, maar andere honden vertonen slechts een vermindering van het aantal aanvallen, en sommige honden zijn die reageren niet op de behandeling.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Voorzichtigheid is geboden bij dieren met een verminderde lever- en/of nierfunctie, hypovolemie, bloedarmoede en hart- of ademhalingsproblemen.

Aanbevolen wordt de leverfunctie te beoordelen alvorens te beginnen met de behandeling. Het risico van hepatotoxische bijwerkingen kan worden verkleind of vertraagd door een zo laag mogelijke effectieve dosis toe te dienen.

Fenobarbital kan de activiteit van serum alkalische fosfatase en transaminases verhogen. Deze verhoging niet-pathologische veranderingen aanduiden, maar een verhoogde activiteit van serum alkalische fosfatase en transaminases kan ook duiden op hepatotoxiciteit. Daarom wordt in het geval van een vermoeden van hepatotoxiciteit leverfunctietesten aanbevolen.

Stoppen met het gebruik van fenobarbital of overstappen op of van een ander type epilepsiebehandeling dient geleidelijk te gebeuren, om een toename in de frequentie van epileptische aanvallen te voorkomen.

Bij gestabiliseerde epileptische patiënten, voorzichtigheid is geboden bij het wisselen tussen fenobarbital-formules.

De tabletten zijn voorzien van een smaakje. Om onbedoelde inname te voorkomen, moeten de tabletten buiten het bereik van dieren worden bewaard.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Barbituraten kunnen overgevoeligheid veroorzaken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor barbituraten moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Accidentele inname kan intoxicatie veroorzaken en kan fataal zijn, met name voor kinderen. Zorg ervoor dat kinderen niet in contact komen met het diergeneesmiddel. Bewaar dit diergeneesmiddel in de originele verpakking om accidentele inname te voorkomen. Telkens wanneer een ongebruikt deel van de tablet wordt bewaard tot het volgende gebruik, dient dit terug in de geopende blisterverpakking geplaatst en in de kartonnen doos gedaan te worden. In geval van accidentele inname dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Fenobarbital is teratogeen en kan toxisch zijn voor ongeboren kinderen en kinderen die borstvoeding krijgen; het kan de ontwikkeling van de hersenen beïnvloeden en tot cognitieve stoornissen leiden. Fenobarbital wordt uitgescheiden in de moedermelk. Zwangere vrouwen, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwen die borstvoeding geven moeten accidentele inname als gevolg van hand-mondcontact en langdurig huidcontact met het diergeneesmiddel vermijden.

Het is aan te bevelen om tijdens het gebruik van het diergeneesmiddel wegwerphandschoenen te dragen om huidcontact met het diergeneesmiddel te beperken.
Was uw handen grondig na gebruik.

Dracht:

Uitsluitend gebruik overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Uit laboratoriumonderzoek bij laboratoriumdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op een effecten van fenobarbital tijdens de prenatale groei, met name het veroorzaken van permanente veranderingen in de neurologische en seksuele ontwikkeling. Neonatale bloedingsneigingen zijn geassocieerd met fenobarbital behandeling tijdens de dracht.

Maternale epilepsie is mogelijk een bijkomende risicofactor voor een verstoorde ontwikkeling van de foetus. Daarom moet dracht bij epileptische honden zo veel mogelijk worden voorkomen. Bij dracht moet het risico dat de behandeling kan leiden tot een verhoogd aantal aangeboren afwijkingen worden afgewogen tegen het risico van het tijdelijk stoppen van de behandeling tijdens de dracht. Beëindiging van de behandeling wordt niet aanbevolen. De dosis dient echter zo laag mogelijk te zijn.

Fenobarbital passeert de placenta, en bij hoge doseringen kunnen (reversibele)

ontwenningsschijnselen bij de pasgeboren pups niet worden uitgesloten.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht bij honden.

Lactatie:

Uitsluitend gebruik overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Fenobarbital wordt uitgescheiden in kleine hoeveelheden in de moedermelk en tijdens het zogen dienen de pups zorgvuldig gecontroleerd te worden op ongewenste sedatieve effecten. Vroegtijdig spenen kan een optie zijn. Als somnolentie/sedatieve effecten (die het zuigen zouden kunnen verstoren) zich voordoen bij zogende pasgeborenen pups, dient een kunstmatige zuigmethode te worden gekozen.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de lactatie bij honden.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een therapeutische dosis fenobarbital voor anti-epileptische behandeling kan plasma eiwitten aanzienlijk induceren (zoals α 1zuur glycoproteïne, AGP), welke diergeneesmiddelen aan zich binden. Fenobarbital kan de activiteit van sommige diergeneesmiddelen (bijv. anti-epileptica, chlooramfenicol, corticosteroiden, doxycycline, bètablokkers en metronidazol) verminderen door het metabolisme te verhogen door inductie van enzymen die diergeneesmiddelen metaboliseren in levermicrosomen.

Daarom moet speciale aandacht worden geschonken aan de farmacokinetiek en dosering van diergeneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend. De plasmaconcentratie van een aantal diergeneesmiddelen (bijvoorbeeld cyclosporine, schildklierhormonen en theofylline) daalt in geval van gelijktijdige toediening van fenobarbital. Gelijktijdig gebruik met andere diergeneesmiddelen met een centraal depressieve werking (zoals narcotische analgetica, morfine derivaten, fenothiazines, antihistaminica, clomipramine en chlooramfenicol) kan de effecten van fenobarbital verhogen.

Cimetidine en ketoconazol zijn remmers van hepatische enzymen: gelijktijdig gebruik met fenobarbital kan leiden tot een verhoging van de serumconcentratie van fenobarbital. Fenobarbital kan

de absorptie van griseofulvine verminderen. Gelijktijdig gebruik met kaliumbromide verhoogt het risico op pancreatitis. Gebruik van fenobarbital tabletten in combinatie met primidon wordt niet aanbevolen, aangezien primidon voornamelijk wordt gemetaboliseerd tot fenobarbital. De volgende diergeneesmiddelen kunnen de convulsieve drempel verlagen: bijvoorbeeld quinolonen, hoge doses β -lactam antibiotica, theofyline, aminofyline, cyclosporine en propofol. Geneesmiddelen die de convulsieve drempel kunnen veranderen, dienen alleen te worden gebruikt indien strikt noodzakelijk en indien er geen veiliger alternatief bestaat.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Symptomen van overdosering zijn:

- depressie van het centrale zenuwstelsel aangetoond door symptomen variërend van slaap tot coma,
- ademhalingsproblemen,
- cardiovasculaire problemen, hypotensie en shock resulterend in nierinsufficiëntie en de dood.

Verwijder het ingeslikte diergeneesmiddel uit de maag in geval van overdosering en geef respiratoire en cardiovasculaire ondersteuning naar behoefte.

Het belangrijkste doel hierbij is intensieve symptomatische en ondersteunende behandeling, waarbij bijzondere aandacht wordt besteed aan het instandhouden van cardiovasculaire-, ademhalings- en nierfuncties, en het op peil houden van de elektrolytenbalans.

Er is geen specifiek antidotum, maar CZS-stimulerende middelen (zoals doxapram) kunnen het ademhalingscentrum stimuleren.

Onverenigbaarheden:

Niet van toepassing.

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu .

14. DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

21 augustus 2020

15. OVERIGE INFORMATIE

REG NL 125109

Verpakkingsgrootten:

Kartonnen doos met 3 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 5 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 10 blisters van 10 tabletten
Kartonnen doos met 25 blisters van 10 tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen..

KANALISATIE

UDA

Nederland

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13
DE- 31303 Burgdorf