

BD/2022/REG NL 127996/zaak 864399

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Besluitende op de aanvraag d.d. 11 februari 2021 van Domes Pharma SC te Lempdes 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 **SOLIPHEN 15 mg, tabletten, REG NL 127996**;

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 handelsvergunning geldt voor onbepaalde tijd 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/2022/REG NL 127996/zaak 864399

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 14 maart 2022

dhr. drs. J.A. Jonis

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

SOLIPHEN 15 mg tablet voor honden

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet:

Werkzaam bestanddeel:

Fenobarbital..... 15 mg

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Langwerpig, wit gestippelde tablet met 1 breukstreep (beide kanten)

De tabletten kunnen in twee gelijke delen worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoort**

Hond (met een gewicht van minimaal 3 kg).

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Preventie van aanvallen veroorzaakt door generaliseerde epilepsie bij honden.

4.3 Contra-indicaties

Niet toedienen bij dieren met een ernstig verstoorde leverfunctie.

Niet gebruiken bij dieren met ernstige renale of cardiovasculaire aandoeningen.

Niet gebruiken bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.

Niet gebruiken bij (bekende) overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, een ander barbituraat of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De beslissing om een behandeling met een anti-epilepticum met fenobarbital te beginnen dient voor elk individueel geval zorgvuldig te worden afgewogen en te worden genomen aan de hand van het aantal, de frequentie, de duur en de ernst van de aanvallen bij de hond. Algemene aanbevelingen voor het starten van de therapie omvatten een enkele aanval die meer dan eens per 4-6 weken optreedt, clusteraanval activiteit (d.w.z. meer dan één aanval binnen 24 uur) of status epilepticus ongeacht de frequentie.

Therapeutische fenobarbital serumconcentraties moeten worden gemonitord om de laagste effectieve dosis te kunnen gebruiken. Gewoonlijk zijn concentraties van 15-40 µg/ml effectief voor het beheersen van epilepsie.

Sommige honden hebben tijdens de behandeling geen epileptische aanvallen, bij andere honden worden de aanvallen minder en weer andere honden reageren niet op de behandeling.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Speciale aandacht moet worden besteed aan het bewaken van kleine honden met een gewicht van 3 tot minder dan 7,5 kg, waarvoor de dosering niet kan beginnen bij 1 mg/kg lichaamsgewicht per toediening (overeenkomend met 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag), of die niet kan worden aangepast in overeenstemming met het aanbevolen regime van 20%, zie rubriek 4.9.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij dieren met verminderde nierfunctie, hypovolemie, anemie en hart- of respiratiestoornissen.

Voor aanvang van de behandeling dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd.

Door het gebruik van een zo laag mogelijke effectieve dosis kan de kans op hepatotoxische bijwerkingen worden verkleind of kan het optreden ervan worden uitgesteld. Regelmatige controle van de leverfuncties wordt aanbevolen in geval van een langere behandeling.

Het wordt aangeraden de klinische pathologie van de patiënt twee tot drie weken na aanvang van de behandeling te onderzoeken en daarna elke vier tot zes maanden te controleren, bijvoorbeeld door meting van de leverenzymen en serumgalzuren. Het is belangrijk om te weten dat de effecten van hypoxie kunnen leiden tot verhoogde concentraties van leverenzymen na een aanval. Fenobarbital kan de activiteit van alkalische fosfatase en transaminasen in serum verhogen. Dit kan wijzen op niet-pathologische veranderingen, maar kan ook een teken van hepatotoxiciteit zijn; controle van de leverfuncties wordt dan ook aanbevolen. Bij verhoogde leverenzymwaarden hoeft de dosis fenobarbital niet altijd te worden verlaagd als de waarden van de serumgalzuren binnen de normaalwaarden zijn.

Gezien de op zichzelf staande meldingen over hepatotoxiciteit, die verband houdt met combinatietherapie met anti-epileptica, wordt aanbevolen:

1. De leverfuncties te beoordelen vóór aanvang van de behandeling (bijvoorbeeld door meting van serumgalzuren).
2. De therapeutische serumconcentraties van fenobarbital regelmatig te controleren teneinde de laagst effectieve dosis te kunnen gebruiken. Doorgaans zijn concentraties van 15-45 µg/ml effectief voor het beheersen van epilepsie.
3. De leverfuncties regelmatig (elke zes tot twaalf maanden) opnieuw te beoordelen.
4. De epileptische activiteit regelmatig te controleren.

De stopzetting van het toedienen van fenobarbital of de overschakeling op of van een ander soort anti-epilepticum moet geleidelijk worden uitgevoerd om een plotselinge toename van het aantal aanvallen te voorkomen.

Bij gestabiliseerde epileptische patiënten wordt het niet aanbevolen om over te schakelen van andere fenobarbital-formuleringen naar dit diergeneesmiddel. Als dit echter niet kan worden vermeden, is extra voorzichtigheid geboden. Dit omvat frequentere plasmaconcentratiebemonstering om ervoor te zorgen dat therapeutische concentraties worden gehandhaafd. Controle op verhoogde bijwerkingen en op leverfunctiestoornissen moet regelmatigiger worden uitgevoerd totdat stabilisatie is bevestigd.

De tabletten bevatten smaakstof. Bewaar tabletten buiten het bereik van de dieren om accidentele inname te voorkomen.

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 bij kinderen. Uiterste voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat kinderen met het diergeneesmiddel in contact komen. Bewaar dit diergeneesmiddel in zijn originele verpakking om accidentele inname te

voorkomen. Ongebruikte tabletten die voor later gebruik worden bewaard, dienen te worden teruggeplaatst in het vakje van de blister waar de tablet uit kwam; de blister moet vervolgens worden teruggeplaatst in het kartonnen doosje.

Fenobarbital is teratogeen en kan toxisch zijn voor ongeborenen en baby's die borstvoeding krijgen; het kan de ontwikkeling van de hersenen nadelig beïnvloeden en leiden tot cognitieve stoornissen. Fenobarbital wordt uitgescheiden in moedermelk. Zwangere, vruchtbare en vrouwen die borstvoeding geven dienen accidentele inname en langdurig contact van het diergeneesmiddel met de huid te voorkomen.

Het dragen van wegwerphandschoenen tijdens de toediening van het diergeneesmiddel wordt aanbevolen om het contact met de huid te beperken.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en wijs de medische diensten op vergiftiging met barbituraten; toon de arts de bijsluiter of het etiket van dit diergeneesmiddel. Informeer de arts indien mogelijk over het tijdstip van inname en de ingenomen hoeveelheid; deze informatie helpt de arts bij het kiezen van de juiste behandeling.

Was uw handen grondig na toepassing van het diergeneesmiddel.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

De meest gemelde bijwerkingen zijn:

- Polyfagie, polyurie en polydipsie zijn incidenteel als bijwerking gemeld; deze effecten zijn echter meestal tijdelijk en verdwijnen in geval van een ononderbroken behandeling
- Diarree en braken zijn zelden gemeld.

Toxiciteit kan zich ontwikkelen bij doseringen van meer dan 20 mg/kg/dag of wanneer de serumconcentraties van fenobarbital boven de 45 µg/ml uitkomen.

Aan het begin van de behandeling kunnen ataxie en sedatie optreden; deze effecten zijn echter meestal tijdelijk en verdwijnen bij de meeste, maar niet alle, patiënten die ononderbroken worden behandeld. Sommige dieren vertonen een tegenstrijdige hyperexcitatie, met name vlak na het begin van de behandeling. Aangezien deze hyperexcitatie niet wordt veroorzaakt door overdosering, is verlaging van de dosering niet nodig. Sedatie en ataxie nemen vaak ernstige vormen aan wanneer de serumconcentraties de hoogste waarden van het therapeutische bereik bereiken. Hoge plasmaconcentraties kunnen verband houden met hepatotoxiciteit. Fenobarbital kan schadelijke effecten hebben op stamcellen uit het beenmerg. De gevolgen daarvan zijn immuuntoxische pancytopenie en/of neutropenie. Deze reacties verdwijnen weer na stopzetting van de behandeling. Door de behandeling met fenobarbital bij honden kunnen de serumconcentraties van TT4 of FT4 dalen; dit hoeft echter geen indicatie voor hypothyreoïdie te zijn. Behandeling met schildklierhormoonvervangers zou alleen moeten worden gestart als er klinische symptomen van de aandoening aanwezig zijn.

In geval van ernstige bijwerkingen is verlaging van de toegediende dosis aanbevolen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht:

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

Studies bij laboratoriumdieren duiden erop dat fenobarbital de prenatale groei beïnvloedt, wat met name leidt tot blijvende veranderingen in de neurologische en seksuele ontwikkeling. Neiging tot neonatale bloedingen zijn in verband gebracht met de behandeling met fenobarbital tijdens de dracht. Maternale epilepsie kan een extra risicofactor zijn voor een verstoorde foetale ontwikkeling. Daarom moet dracht bij honden met epilepsie zoveel mogelijk worden voorkomen. In geval van dracht dient het risico dat de medicatie een toename van het aantal congenitale afwijkingen veroorzaakt, te worden afgewogen tegen het risico van onderbroken behandeling tijdens de dracht. Onderbreking van de behandeling wordt afgeraden; de dosis dient echter zo laag mogelijk te worden gehouden. Fenobarbital passeert de placenta en bij hoge doses kunnen (reversibele) ontwenningsverschijnselen bij pasgeborenen niet worden uitgesloten. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht bij honden.

Lactatie:

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

Fenobarbital wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Tijdens het zogen dienen de pups zorgvuldig te worden gecontroleerd op ongewenste sedatieve effecten. Vroegtijdig spenen kan een optie zijn. Als zogende pups slaperig of suf worden (wat het zuigvermogen kan nadelig beïnvloeden) dient een andere voedingsmethode te worden gekozen. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens lactatie bij honden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een therapeutische dosis fenobarbital ter behandeling van epilepsie kan de activiteit van plasma-eiwitten (zoals α 1-zuur glycoproteïne, AGP), die zich binden aan diergeneesmiddelen, aanzienlijk versterken. Daarom dient extra aandacht te worden besteed aan de farmacokinetiek en de dosering van diergeneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend. De plasmaconcentratie van cyclosporine, schildklierhormonen en theofylline daalt in geval van gelijktijdige toediening van fenobarbital. De effectiviteit van deze middelen is ook verminderd. Cimetidine en ketoconazol remmen de leverenzymen: gelijktijdig gebruik met fenobarbital kan leiden tot de verhoging van de serumconcentratie van fenobarbital. Gelijktijdig gebruik met kaliumbromide vergroot het risico op pancreatitis. Gelijktijdig gebruik met andere diergeneesmiddelen die een centraal onderdrukkende werking hebben, zoals narcotische analgetica, morfinederivaten, fenothiazinen, antihistaminica, clomipramine en chlooramfenicol, kan het effect van fenobarbital versterken. Fenobarbital kan het metabolisme van anti-epileptica, chlooramfenicol, corticosteroïden, doxycycline, bètablokkers en metronidazol verhogen, en daardoor de effectiviteit van deze middelen verminderen.

De betrouwbaarheid van orale anticonceptiva is lager.

Fenobarbital kan de absorptie van griseofulvine beperken.

De volgende diergeneesmiddelen kunnen de convulsiedrempel verlagen: bijvoorbeeld quinolonen, hoge doses van bètalactamantibiotica, theofylline, aminofylline, cyclosporine en propofol. Diergeneesmiddelen die de convulsiedrempel zouden kunnen veranderen, dienen alleen te worden gebruikt als het echt nodig is en er geen veiligere alternatieven zijn.

Het gebruik van fenobarbital-tabletten in combinatie met primidon wordt niet aanbevolen aangezien primidon grotendeels wordt omgezet in fenobarbital.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal gebruik.

Voor de beslissing om een behandeling met een anti-epilepticum te beginnen, zie rubriek 4.4.

De vereiste dosering verschilt enigszins per individu en is afhankelijk van de aard en de ernst van de aandoening.

Honden dienen de dosis oraal toegediend te krijgen, te beginnen met een dosis van 2 tot 5 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De dosis moet tweemaal daags in twee gelijke delen worden toegediend. Het tablet kan in twee gelijke delen worden gebroken, zodat doses van 7,5 mg worden verkregen.

Voor een succesvolle behandeling dienen de tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip te worden gegeven.

Steady state serumconcentraties worden pas één tot twee weken na het begin van de behandeling bereikt. Het volledige effect van het diergeneesmiddel wordt pas na twee weken bereikt; de dosis moet in die tijd niet worden verhoogd.

Eventuele aanpassingen van de startdosis kunnen het beste worden gedaan op basis van klinische werkzaamheid, bloedconcentraties van fenobarbital en het optreden van ongewenste effecten.

Vanwege verschillen in de uitscheiding van fenobarbital en verschillen in gevoeligheid, kunnen de uiteindelijke werkzame doses aanzienlijk variëren tussen patiënten (van 1 mg tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags).

Als de aanvallen niet beheerst worden, mag de dosering worden verhoogd met 20% per keer, waarbij de serumconcentraties van fenobarbital regelmatig moeten worden gecontroleerd. De serumconcentratie van fenobarbital kan worden gecontroleerd nadat een steady state toestand is bereikt; als de concentratie lager is dan 15 µg/ml mag de dosis dienovereenkomstig worden aangepast. Als de aanvallen terugkeren, mag de dosis worden verhoogd tot een maximale serumconcentratie van 45 µg/ml. Hoge plasmaconcentraties kunnen verband houden met hepatotoxiciteit. Tegelijkertijd kunnen bloedmonsters worden afgenomen om de plasmaconcentraties van fenobarbital te bepalen, bij voorkeur op het moment dat de concentratie op z'n laagst is, kort voordat de volgende dosis fenobarbital moet worden toegediend.

Als de aanvallen onvoldoende worden voorkomen en als de maximale serumconcentratie ongeveer 40 µg/ml bedraagt, dient de diagnose te worden heroverwogen en/of een tweede anti-epileptica (zoals een bromide) te worden toegevoegd aan het behandelingsprotocol.

Bij de interpretatie van plasmaconcentraties dienen de waargenomen reactie op de behandeling en een volledig klinisch onderzoek, inclusief controle op toxische effecten bij het dier, mee te worden gewogen.

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

Symptomen van overdosering zijn:

- onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, wat zich uit in verschijnselen die variëren van slaperigheid tot coma;
- respiratieproblemen;
- cardiovasculaire problemen, hypotensie en shock die leiden tot nierfalen en de dood.

Verwijder in geval van een overdosis het ingenomen diergeneesmiddel uit de maag en zorg indien nodig voor ondersteuning van het respiratiesysteem en het cardiovasculaire systeem.

Het belangrijkste doel hierbij is intensieve symptomatische en ondersteunende behandeling met extra aandacht voor de handhaving van de cardiovasculaire-, respiratie- en nierfuncties, en de elektrolytenhuishouding.

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

4.11 Wachtijd

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Anti-epileptica, barbituraten en derivaten

ATCvet-code: QN03AA02

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De anti-epileptische effecten van fenobarbital zijn waarschijnlijk het resultaat van ten minste twee mechanismen: verminderde monosynaptische overdracht, wat vermoedelijk resulteert in een verminderde neuronale prikkelbaarheid, en een drempelverhoging van de motorische cortex voor elektrische stimulatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van fenobarbital bij honden wordt het diergeneesmiddel snel geabsorbeerd en worden de maximale plasmaconcentraties in 4 tot 8 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid bedraagt 86% tot 96%. Ongeveer 45% van de plasmaconcentratie is gebonden aan eiwitten. Het metabolisme bestaat uit de aromatische hydroxylering van de fenylgroep in de para-positie; ongeveer een derde van het diergeneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd kan van dier tot dier aanzienlijk verschillen en bedraagt 40 tot 90 uur. Steady state serumconcentraties worden pas één tot twee weken na het begin van de behandeling bereikt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Zetmeel, gepregelatineerd
Lactosemonohydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Varkensleversmaak
Gedroogde gist van *Saccharomyces*
Magnesiumstearaat

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

Niet bewaren boven 30°C. De tabletten bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Overgebleven tabletdelen moeten worden bewaard in het vakje van de blister waar de tablet uit kwam; de blister moet vervolgens worden teruggeplaatst in het kartonnen doosje. De resterende tabletparties dienen bij de volgende toediening te worden gegeven.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

PVC/Aluminium hitteverzegelde blisterverpakking met 12 tabletten.

Doosje van 5 blisterverpakkingen van 12 tabletten (60 tabletten).

Doosje van 8 blisterverpakkingen van 12 tabletten (96 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. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Domes Pharma
3 Rue André Citroën
63430 Pont-du-Chateau
Frankrijk

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

REG NL 127996

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 7 maart 2022

KANALISATIE

UDA

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

SOLIPHEN 15 mg tabletten voor honden
Fenobarbital

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Per tablet:
Fenobarbital..... 15 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

60 tabletten.
96 tabletten.

5. DOELDIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond

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

Oraal gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

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

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

Gebruiker waarschuwingen: personen met een bekende overgevoeligheid voor barbituraten moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Kinderen lopen een bijzonder risico op intoxicatie die fataal kan blijken. Uiterste voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat kinderen met het diergeneesmiddel in contact komen.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet bewaren boven 30°C. De tabletten bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Overgebleven tabletdelen moeten worden bewaard in het vakje van de blister waar de tablet uit kwam; de blister moet vervolgens worden teruggeplaatst in het kartonnen doosje. De resterende tabletporties dienen bij de volgende toediening te worden gegeven.

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

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**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**

Domes Pharma
3 Rue André Citroën
63430 Pont-du-Chateau
Frankrijk

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

REG NL 127996

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**Blisterverpakking****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

SOLIPHEN 15 mg tablet voor honden
Fenobarbital

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

DOMES PHARMA

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 127996

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER
SOLIPHEN 15 mg tablet 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 VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Domes Pharma
3 Rue André Citroën
63430 Pont du Chateau
Frankrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

EUROPHARTECH
Rue Henri Matisse
63370 Lempdes
Frankrijk

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

SOLIPHEN 15 mg tablet voor honden
Fenobarbital

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDEEL

Per tablet:

Fenobarbital..... 15 mg

Langwerpig, wit gestippelde tablet met 1 breukstreep.

De tabletten kunnen in twee of vier gelijke delen worden gedeeld.

4. INDICATIE(S)

Preventie van aanvallen veroorzaakt door gegeneraliseerde epilepsie bij honden.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet toedienen bij dieren met een ernstig verstoorde leverfunctie.

Niet gebruiken bij dieren met ernstige renale of cardiovasculaire aandoeningen.

Niet gebruiken bij honden met een lichaamsgewicht van minder dan 3 kg.

Niet gebruiken bij (bekende) overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, een ander barbituraat of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

De meest gemelde bijwerkingen zijn:

- Polyfagie, polyurie en polydipsie zijn incidenteel als bijwerking gemeld; deze effecten zijn echter meestal tijdelijk en verdwijnen in geval van een ononderbroken behandeling
- Diarree en braken zijn zelden gemeld.

Toxiciteit kan zich ontwikkelen bij doseringen van meer dan 20 mg/kg/dag of wanneer de serumconcentraties van fenobarbital boven de 45 µg/ml uitkomen.

Aan het begin van de behandeling kunnen ataxie en sedatie optreden; deze effecten zijn echter meestal

tijdelijk en verdwijnen bij de meeste, maar niet alle, patiënten die ononderbroken worden behandeld. Sommige dieren vertonen een tegenstrijdige hyperexcitatie, met name vlak na het begin van de behandeling. Aangezien deze hyperexcitatie niet wordt veroorzaakt door overdosering is verlaging van de dosering niet nodig. Sedatie en ataxie nemen vaak ernstige vormen aan wanneer de serumconcentraties de hoogste waarden van het therapeutische bereik bereiken. Hoge plasmaconcentraties kunnen verband houden met hepatotoxiciteit. Fenobarbital kan schadelijke effecten hebben op stamcellen uit het beenmerg. De gevolgen daarvan zijn immuuntoxische pancytopenie en/of neutropenie. Deze reacties verdwijnen weer na stopzetting van de behandeling. Door de behandeling met fenobarbital bij honden kunnen de serumconcentraties van TT4 of FT4 dalen; dit hoeft echter geen indicatie voor hypothyreoïdie te zijn. Behandeling met schildklierhormoonvervangers zou alleen moeten worden gestart als er klinische symptomen van de aandoening aanwezig zijn.

In geval van ernstige bijwerkingen is verlaging van de toegediende dosis aanbevolen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

Als alternatief kunt u dit rapporteren via uw nationaal meldsysteem (zie CBG-MEB website).

7. DOELDIERSOORT

Hond (met een gewicht van minimaal 3 kg).



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

Oraal gebruik.

Voor de beslissing om een behandeling met een anti-epilepticum te beginnen, zie rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren”.

De vereiste dosering verschilt enigszins per individu en is afhankelijk van de aard en de ernst van de aandoening.

Honden dienen de dosis oraal toegediend te krijgen, te beginnen met een dosis van 2 tot 5 mg per kg lichaamsgewicht per dag. De dosis moet tweemaal daags in twee gelijke delen worden toegediend. Het tablet kan in twee gelijke delen worden gebroken, zodat doses van 7.5 mg worden verkregen.

Voor een succesvolle behandeling dienen de tabletten elke dag op hetzelfde tijdstip te worden gegeven.

Steady state serumconcentraties worden pas één tot twee weken na het begin van de behandeling bereikt. Het volledige effect van het diergeneesmiddel wordt pas na twee weken bereikt; de dosis moet in die tijd niet worden verhoogd.

Eventuele aanpassingen van de startdosis kunnen het beste worden gedaan op basis van klinische werkzaamheid, bloedconcentraties van fenobarbital en het optreden van ongewenste effecten.

Vanwege verschillen in de uitscheiding van fenobarbital en verschillen in gevoeligheid, kunnen de uiteindelijke werkzame doses aanzienlijk variëren tussen patiënten (van 1 mg tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags).

Als de aanvallen niet beheerst worden, mag de dosering worden verhoogd met 20% per keer, waarbij de serumconcentraties van fenobarbital regelmatig moeten worden gecontroleerd. De serumconcentratie van fenobarbital kan worden gecontroleerd nadat een steady state toestand is bereikt; als de concentratie lager is dan 15 µg/ml mag de dosis dienovereenkomstig worden aangepast. Als de aanvallen terugkeren, mag de dosis worden verhoogd tot een maximale serumconcentratie van 45 µg/ml. Hoge plasmaconcentraties kunnen verband houden met hepatotoxiciteit.

Tegelijkertijd kunnen bloedmonsters worden afgenomen om de plasmaconcentraties van fenobarbital te bepalen, bij voorkeur op het moment dat de concentratie op z'n laagst is, kort voordat de volgende dosis fenobarbital moet worden toegediend.

Als de aanvallen onvoldoende worden voorkomen en als de maximale serumconcentratie ongeveer 40 µg/ml bedraagt, dient de diagnose te worden heroverwogen en/of een tweede anti-epileptica (zoals een bromide) te worden toegevoegd aan het behandelingsprotocol.

Bij de interpretatie van plasmaconcentraties dienen de waargenomen reactie op de behandeling en een volledig klinisch onderzoek, inclusief controle op toxische effecten bij het dier, mee te worden gewogen.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Geen.

10. WACHTTIJD

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet bewaren boven 30°C. De tabletten bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Overgebleven tabletdelen moeten worden bewaard in het vakje van de blister waar de tablet uit kwam; de blister moet vervolgens worden teruggeplaatst in het kartonnen doosje. De resterende tabletporities dienen bij de volgende toediening te worden gegeven.

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

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

De beslissing om een behandeling met een anti-epilepticum met fenobarbital te beginnen dient voor elk individueel geval zorgvuldig te worden afgewogen en te worden genomen aan de hand van het aantal, de frequentie, de duur en de ernst van de aanvallen bij de hond. Algemene aanbevelingen voor het starten van de therapie omvatten een enkele aanval die meer dan eens per 4-6 weken optreedt,

clusteraanval activiteit (d.w.z. meer dan één aanval binnen 24 uur) of status epilepticus ongeacht de frequentie.

Therapeutische fenobarbital serumconcentraties moeten worden gemonitord om de laagste effectieve dosis te kunnen gebruiken. Gewoonlijk zijn concentraties van 15-40 µg/ml effectief voor het beheersen van epilepsie.

Sommige honden hebben tijdens de behandeling geen epileptische aanvallen, bij andere honden worden de aanvallen minder en weer andere honden reageren niet op de behandeling.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Speciale aandacht moet worden besteed aan het bewaken van kleine honden met een gewicht van 3 tot minder dan 7,5 kg, waarvoor de dosering niet kan beginnen bij 1 mg/kg lichaamsgewicht per toediening (overeenkomend met 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag), of die niet kan worden aangepast in overeenstemming met het aanbevolen regime van 20%, zie rubriek “Dosering en toedieningsweg”.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij dieren met verminderde nierfunctie, hypovolemie, anemie en hart- of respiratiestoornissen.

Voor aanvang van de behandeling dienen de leverfuncties te worden gecontroleerd.

Door het gebruik van een zo laag mogelijke effectieve dosis kan de kans op hepatotoxische bijwerkingen worden verkleind of kan het optreden ervan worden uitgesteld. Regelmatige controle van de leverfuncties wordt aanbevolen in geval van een langere behandeling.

Het wordt aangeraden de klinische pathologie van de patiënt twee tot drie weken na aanvang van de behandeling te onderzoeken en daarna elke vier tot zes maanden te controleren, bijvoorbeeld door meting van de leverenzymen en serumgalzuren. Het is belangrijk om te weten dat de effecten van hypoxie kunnen leiden tot verhoogde concentraties van leverenzymen na een aanval.

Fenobarbital kan de activiteit van alkalische fosfatase en transaminasen in serum verhogen. Dit kan wijzen op in niet-pathologische veranderingen, maar kan ook een teken van hepatotoxiciteit zijn; controle van de leverfuncties wordt dan ook aanbevolen. Bij verhoogde leverenzymwaarden hoeft de dosis fenobarbital niet altijd te worden verlaagd als de waarden van de serumgalzuren binnen de normaalwaarden zijn.

Gezien de op zichzelf staande meldingen over hepatotoxiciteit, die verband houdt met combinatietherapie met anti-epileptica, wordt aanbevolen:

1. De leverfuncties te beoordelen voor aanvang van de behandeling (bijvoorbeeld door meting van serumgalzuren).
2. De therapeutische serumconcentraties van fenobarbital regelmatig te controleren teneinde de laagst effectieve dosis te kunnen gebruiken. Doorgaans zijn concentraties van 15-45µg/ml effectief voor het beheersen van epilepsie.
3. De leverfuncties regelmatig (elke zes tot twaalf maanden) opnieuw te beoordelen.
4. De epileptische activiteit regelmatig te controleren.

De stopzetting van het toedienen van fenobarbital of de overschakeling op of van een ander soort anti-epilepticum moet geleidelijk worden uitgevoerd om een plotselinge toename van het aantal aanvallen te voorkomen.

Bij gestabiliseerde epileptische patiënten wordt het niet aanbevolen om over te schakelen van andere fenobarbital-formuleringen naar dit diergeneesmiddel. Als dit echter niet kan worden vermeden, is extra voorzichtigheid geboden. Dit omvat frequentere plasmaconcentratiebemonstering om ervoor te zorgen dat therapeutische concentraties worden gehandhaafd. Controle op verhoogde bijwerkingen en op leverfunctiestoornissen moet regelmatig worden uitgevoerd totdat stabilisatie is bevestigd.

De tabletten bevatten smaakstof. Bewaar tabletten buiten het bereik van de dieren om accidentele inname te voorkomen.

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 bij kinderen. Uiterste voorzichtigheid is geboden om te voorkomen dat kinderen met het diergeneesmiddel in contact komen. Bewaar dit diergeneesmiddel in zijn originele verpakking om accidentele inname te voorkomen. Ongebruikte tabletdelen die voor later gebruik worden bewaard, dienen te worden teruggeplaatst in het vakje van de blister waar de tablet uit kwam; de blister moet vervolgens worden teruggeplaatst in het kartonnen doosje.

Fenobarbital is teratogeen en kan toxisch zijn voor ongeborenen en baby's die borstvoeding krijgen; het kan de ontwikkeling van de hersenen nadelig beïnvloeden en leiden tot cognitieve stoornissen. Fenobarbital wordt uitgescheiden in moedermelk. Zwangere, vruchtbare en vrouwen die borstvoeding geven dienen accidentele inname en langdurig contact van het diergeneesmiddel met de huid te voorkomen.

Het dragen van wegwerphandschoenen tijdens de toediening van het diergeneesmiddel wordt aanbevolen om het contact met de huid te beperken.

In geval van accidentele inname, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en wijs de medische diensten op vergiftiging met barbituraten; toon de arts de bijsluiter of het etiket van dit diergeneesmiddel. Informeer de arts indien mogelijk over het tijdstip van inname en de ingenomen hoeveelheid; deze informatie helpt de arts bij het kiezen van de juiste behandeling.

Was uw handen grondig na toepassing van het diergeneesmiddel.

Gebruik tijdens dracht en lactatie:

Dracht:

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

Studies bij laboratoriumdieren duiden erop dat fenobarbital de prenatale groei beïnvloedt, wat met name leidt tot blijvende veranderingen in de neurologische en seksuele ontwikkeling. Neiging tot neonatale bloedingen zijn in verband gebracht met de behandeling met fenobarbital tijdens de dracht.

Maternale epilepsie kan een extra risicofactor zijn voor een verstoorde foetale ontwikkeling. Daarom moet dracht bij honden met epilepsie zoveel mogelijk worden voorkomen. In geval van dracht dient het risico dat de medicatie een toename van het aantal congenitale afwijkingen veroorzaakt, te worden afgewogen tegen het risico van onderbroken behandeling tijdens de dracht. Onderbreking van de behandeling wordt afgeraden; de dosis dient echter zo laag mogelijk te worden gehouden.

Fenobarbital passeert de placenta en bij hoge doses kunnen (reversibele) ontweningsverschijnselen bij pasgeborenen niet worden uitgesloten.

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

Lactatie:

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

Fenobarbital wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Tijdens het zogen dienen de pups zorgvuldig te worden gecontroleerd op ongewenste sedatieve effecten. Vroegtijdig spenen kan een optie zijn. Als zogende pups slaperig of suf worden (wat het zuigvermogen kan nadelig beïnvloeden) dient een andere voedingsmethode te worden gekozen.

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

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Een therapeutische dosis fenobarbital ter behandeling van epilepsie kan de activiteit van plasma-eiwitten (zoals α 1-zuur glycoproteïne, AGP), die zich binden aan diergeneesmiddelen, aanzienlijk versterken. Daarom dient extra aandacht te worden besteed aan de farmacokinetiek en de dosering van diergeneesmiddelen die tegelijkertijd worden toegediend. De plasmaconcentratie van cyclosporine, schildklierhormonen en theofylline daalt in geval van gelijktijdige toediening van fenobarbital. De effectiviteit van deze middelen is ook verminderd. Cimetidine en ketoconazol remmen de leverenzymen: gelijktijdig gebruik met fenobarbital kan leiden tot de verhoging van de serumconcentratie van fenobarbital. Gelijktijdig gebruik met kaliumbromide vergroot het risico op pancreatitis. Gelijktijdig gebruik met andere diergeneesmiddelen die een centraal onderdrukkende werking hebben, zoals narcotische analgetica, morfinederivaten, fenothiazinen, antihistaminica, clomipramine en chlooramfenicol, kan het effect van fenobarbital versterken. Fenobarbital kan het metabolisme van anti-epileptica, chlooramfenicol, corticosteroiden, doxycycline, bètablokkers en metronidazol verhogen, en daardoor de effectiviteit van deze middelen verminderen.

De betrouwbaarheid van orale anticonceptiva is lager.

Fenobarbital kan de absorptie van griseofulvine beperken.

De volgende diergeneesmiddelen kunnen de convulsiedrempel verlagen: bijvoorbeeld quinolonen, hoge doses van bètalactamantibiotica, theofylline, aminofylline, cyclosporine en propofol. Diergeneesmiddelen die de convulsiedrempel zouden kunnen veranderen, dienen alleen te worden gebruikt als het echt nodig is en er geen veiligere alternatieven zijn.

Het gebruik van fenobarbital-tabletten in combinatie met primidon wordt niet aanbevolen aangezien primidon grotendeels wordt omgezet in fenobarbital.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Symptomen van overdosering zijn:

- onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, wat zich uit in verschijnselen die variëren van slaperigheid tot coma;
- respiratieproblemen;
- cardiovasculaire problemen, hypotensie en shock die leiden tot nierfalen en de dood.

Verwijder in geval van een overdosis het ingenomen diergeneesmiddel uit de maag en zorg indien nodig voor ondersteuning van het respiratiesysteem en het cardiovasculaire systeem.

Het belangrijkste doel hierbij is intensieve symptomatische en ondersteunende behandeling met extra aandacht voor de handhaving van de cardiovasculaire-, respiratie- en nierfuncties, en de elektrolytenhuishouding.

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

Onverenigbaarheden:

Niet van toepassing.

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

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

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

7 maart 2022

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootte

Doosje van 5 blisterverpakkingen van 12 tabletten (60 tabletten).

Doosje van 8 blisterverpakkingen van 12 tabletten (96 tabletten).

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

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:

REG NL 127996

KANALISATIE

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDA.