ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO
SOLIPHEN 60 mg comprimidos para cães

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUANTITATIVA
Cada comprimido contém:
Substância ativa:
Fenobarbital ..... 60 mg

Excipientes:
Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA
Comprimido.
Comprimido elíptico com manchas brancas e 3 ranhuras.
Os comprimidos podem ser divididos em duas ou quatro partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo
Caninos (Cães).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo
Prevenção de convulsões devidas a epilepsia generalizada em cães.

4.3 Contraindicações
Não administrar a animais com grave compromisso da função hepática.
Não administrar a animais com doenças renais ou cardiovasculares graves.
Não administrar a cães que tenham menos de 6 kg de peso corporal.
Não administrar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a quaisquer outros barbitúricos ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo
A decisão de iniciar a terapêutica antiepilética com fenobarbital deve ser avaliada para cada caso e depende do número, da frequência, da duração e da gravidade das convulsões em cães.
As recomendações gerais para iniciar a terapia incluem uma única convulsão que ocorre mais de uma vez a cada 4-6 semanas, em caso de crises em série (i.e. mais de uma crise em 24 h) ou *status epilepticus* independentemente da frequência.
As concentrações séricas terapêuticas de fenobarbital devem ser monitorizadas para permitir a menor dose eficaz a ser utilizada. Tipicamente, concentrações de 15-40 µg/ml são eficazes no controle da epilepsia.
Alguns dos cães não têm crises epiléticas durante o tratamento, mas outros mostram apenas uma redução das convulsões e alguns são considerados como não responsivos.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais
A privação de fenobarbital ou a transição para ou de outro tipo de terapêutica antiepilética deve ser realizada gradualmente para evitar desencadear um aumento na frequência das convulsões.
Recomenda-se precaução em animais com compromisso da função renal, hipovolemia, anemia e disfunção cardíaca ou respiratória.
Antes de iniciar o tratamento, deve realizar-se a monitorização dos parâmetros hepáticos.
A probabilidade de efeitos secundários hepatotóxicos pode ser diminuída ou retardada utilizando uma dose eficaz que seja o mais baixa possível. A monitorização dos parâmetros hepáticos é recomendada em caso de terapêutica prolongada.
Recomenda-se avaliar clinicamente o doente 2 a 3 semanas após o início do tratamento e daí em diante a cada 4 a 6 meses, por exemplo, através da medição das enzimas hepáticas e dos ácidos biliares séricos. É importante saber que, após uma convulsão, os efeitos da hipóxia podem levar ao aumento dos níveis das enzimas hepáticas. O fenobarbital pode aumentar a atividade da fosfatase alcalina sérica e das transaminases. Estes aumentos podem demonstrar alterações não patológicas, mas também poderão representar hepatotoxicidade, pelo que são recomendados testes da função hepática. O aumento dos valores das enzimas hepáticas pode nem sempre requerer uma redução da dose de fenobarbital se os ácidos biliares séricos se situarem no intervalo normal.

Tendo em conta relatórios isolados que descrevem hepatotoxicidade associada a terapêutica anticonvulsivante combinada, recomenda-se que:

1. A função hepática seja avaliada antes do início da terapêutica (p. ex., medição dos ácidos biliares séricos).
2. As concentrações séricas terapêuticas do fenobarbital sejam monitorizadas para permitir que seja utilizada a dose eficaz mais baixa. Normalmente, concentrações de 15 - 45 µg/ml são eficazes no controlo da epilepsia.
3. A função hepática seja reavaliada regularmente (6 a 12 meses).
4. A atividade epilética seja reavaliada regularmente.

Em pacientes epiléticos estabilizados, não se recomenda a mudança de outras formulações fenobarbitárias para o medicamento veterinário. No entanto, se isto não puder ser evitado, deve ser tomado um cuidado adicional. Isto inclui uma amostragem mais frequente da concentração plasmática para assegurar que os níveis terapêuticos sejam mantidos. A monitorização do aumento dos efeitos secundários e da disfunção hepática deve ser conduzida com mais regularidade até que a estabilização seja confirmada.

Os comprimidos são aromatizados. A fim de evitar qualquer ingestão acidental, armazenar os comprimidos fora do alcance dos animais.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais
Os barbitúricos podem causar hipersensibilidade. Pessoas com hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.
A ingestão acidental pode causar toxicidade e ser fatal, sobretudo em crianças. Tenha muito cuidado para que as crianças não entrem em contacto com o medicamento veterinário. Mantenha este medicamento veterinário na sua embalagem de origem para evitar a ingestão acidental. Sempre que um comprimido partido não usado for guardado até à próxima utilização, deverá ser colocado no espaço de blister aberto, sendo depois o blister inserido na caixa de cartão.
O fenobarbital é teratogénico e pode ser tóxico para bebés nascituros e bebés em aleitamento - poderá afetar o desenvolvimento cerebral e levar a perturbações cognitivas. O fenobarbital é excretado pelo leite. Mulheres grávidas, mulheres com potencial para engravidar e mulheres a amamentar devem

evitar a ingestão acidental e o contacto prolongado da pele com o medicamento veterinário. É aconselhável usar luvas descartáveis durante a administração do medicamento veterinário para reduzir o contacto com a pele.

Em caso de ingestão acidental, consulte imediatamente um médico, alertando os serviços médicos para envenenamento por barbitúricos; mostre o folheto informativo ou o rótulo do medicamento veterinário ao médico. Se possível, o médico deve ser informado da hora de ingestão e quantidade de medicamento veterinário ingerida, uma vez que esta informação poderá ajudar a garantir que é administrado um tratamento adequado.
Lavar bem as mãos após a administração.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)
Ocasionalmente, foram descritas polifagia, poliúria e polidipsia, efeitos que foram normalmente transitórios e que desapareceram com a continuidade da medicação. Raramente, diarreia e emese têm sido relatadas.
Poderá desenvolver-se toxicidade em doses superiores a 20 mg/kg/dia ou quando os níveis séricos de fenobarbital subirem para valores acima de 45 µg/ml.
No início da terapêutica, poderão ocorrer ataxia e sedação, mas estes efeitos são normalmente transitórios e desaparecem na maioria, se não em todos, dos animais que continuam a medicação. Alguns animais podem demonstrar hiperexcitabilidade paradoxal, sobretudo no início da terapêutica. Como esta hiperexcitabilidade não está relacionada com sobredosagem, não é necessária redução da dose. A sedação e a ataxia tornam-se frequentemente preocupações significativas, à medida que os níveis séricos alcançam o nível mais elevado do intervalo terapêutico. As concentrações plasmáticas elevadas podem estar associadas a hepatotoxicidade. O fenobarbital pode ter efeitos deletérios nas células estaminais da medula óssea. As consequências são pancitopenia e/ou neutropenia imunotóxicas. Estas reações desaparecem após a interrupção do tratamento. O tratamento de cães com fenobarbital pode baixar os níveis séricos de TT4 ou FT4, contudo, isto poderá não ser uma indicação de hipotiroidismo. O tratamento com hormona de substituição da hormona da tiroide só deverá ser iniciado caso existam sinais clínicos da doença.
Se os efeitos adversos forem graves, é recomendada uma diminuição da dose administrada.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:
- muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s));
- frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados);
- rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados);
- muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos
Gestação:
Administrar apenas em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Estudos realizados em animais de laboratório indicaram que o fenobarbital tem efeito durante o crescimento pré-natal, sobretudo causando alterações permanentes no desenvolvimento neurológico e sexual. Foram associadas tendências para hemorragia neonatal com o tratamento com fenobarbital durante a gestação.
A epilepsia materna poderá ser um fator de risco adicional para o comprometimento do desenvolvimento fetal. Por conseguinte, sempre que possível, a gestação deve ser evitada em cães epiléticos. Em caso de gestação, o risco de que a medicação possa causar um aumento no número de defeitos congénitos deve ser ponderado em relação ao risco de suspender o tratamento durante a

gestação. A interrupção do tratamento não é aconselhável, mas a dosagem deve ser mantida o mais baixa possível.
O fenobarbital atravessa e placenta e, em doses elevadas, não é possível excluir sintomas de privação (reversíveis) em recém-nascidos.
A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação em cães.

Lactação:
Administrar apenas em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O fenobarbital é excretado em pequenas quantidades pelo leite materno e durante o aleitamento os cachorros deverão ser cuidadosamente monitorizados em relação a efeitos sedativos indesejados. O desmame precoce poderá ser uma opção. Em caso de sonolência/efeitos sedativos (que poderiam interferir com a sucção) em recém-nascidos lactentes, deverá optar-se por um método de alimentação artificial.
A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a lactação em cães.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação
Uma dose terapêutica de fenobarbital para terapêutica antiepilética poderá induzir significativamente as proteínas plasmáticas (tais como a glicoproteína ácida α1, AGP), que se liga os medicamentos. Por conseguinte, tem de se prestar especial atenção à farmacocinética e às doses de medicamentos administrados em simultâneo. A concentração plasmática ciclosporina, hormonas da tiroide e teofilina é diminuída no caso de administração simultânea de fenobarbital. A eficácia destas substâncias também está diminuída.
A cimetidina e o cetoconazol são inibidores das enzimas hepáticas pelo que a administração concomitante com fenobarbital pode induzir um aumento da concentração sérica de fenobarbital.
A administração concomitante com brometo de potássio aumenta o risco de pancreatite. A administração concomitante com outros medicamentos que tenham uma ação depressiva central tais como analgésicos narcóticos, derivados da morfina, fenotiazinas, anti-histamínicos, clomipramina e cloranfenicol pode aumentar o efeito do fenobarbital. O fenobarbital pode melhorar o metabolismo dos antiepiléticos, cloranfenicol, costicosteroides, doxiciclina, beta bloqueadores e metronidazol e, portanto, diminuir o efeito dos mesmos.
A fiabilidade dos contracetivos orais é menor.
O fenobarbital pode diminuir a absorção de griseofulvina.

As seguintes substâncias ativas podem baixar o limiar convulsivo: quinolonas, doses elevadas de antibióticos β-lactâmicos, teofilina, aminofilina, ciclosporina e propofol, por exemplo. As medicações que podem alterar o limiar de convulsões devem ser administradas apenas se forem realmente necessárias e se não existirem alternativas mais seguras.
A administração de comprimidos de fenobarbital em conjunto com primidona não é recomendada, uma vez que a primidona é predominantemente metabolizada para fenobarbital.

4.9 Posologia e via de administração
Via oral.

Para a decisão de iniciar a terapêutica antiepilética, ver secção 4.4.

A posologia necessária apresentará alguma diferença entre indivíduos e com a natureza e gravidade da doença.

A dose deve ser administrada oralmente a cães, começando por uma dose de 2-5 mg por kg de peso corporal por dia. A dose deve ser dividida e administrada duas vezes por dia. O comprimido pode ser dividido duas ou quatro partes iguais para fornecer doses de 30 mg e 15 mg, respetivamente.

Os comprimidos têm de ser administrados à mesma hora todos os dias para se conseguir êxito terapêutico.

As concentrações séricas em estado estacionário não são alcançadas até 1 a 2 semanas após o início do tratamento. O efeito completo da medicação poderá não aparecer durante duas semanas, não devendo as doses ser aumentadas durante este período.

Qualquer ajuste na dose inicial é melhor feito com base na eficácia clínica, nas concentrações sanguíneas de fenobarbital e na ocorrência de efeitos indesejáveis.

Devido a diferenças na excreção do fenobarbital e diferenças na sensibilidade, as doses efetivas finais podem variar consideravelmente entre pacientes (de 1 mg a 15 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia).

Se as convulsões não estiverem a ser controladas, a dose poderá ser aumentada em 20% de uma vez, com monitorização associada dos níveis séricos de fenobarbital. A concentração sérica de fenobarbital poderá ser verificada depois de o estado estacionário ser alcançado e,se for menos de 15 µg/ml, a dose poderá ser ajustada em conformidade. Se as convulsões voltarem a ocorrer, a dose poderá ser aumentada até uma concentração sérica máxima de 45 µg/ml. As concentrações plasmáticas elevadas podem estar associadas a hepatotoxicidade.
Podem ser colhidas amostras de sangue na mesma altura para possibilitar a determinação da concentração plasmática de fenobarbital, de preferência durante níveis mínimos, pouco antes da próxima dose de fenobarbital.

Se as convulsões não estiverem a ser evitadas de forma satisfatória e se o nível de concentração máximo for de cerca de 40 µg/ml, então, o diagnóstico deverá ser reconsiderado e/ou deverá adicionar-se um segundo medicamento veterinário antiepilético (tal como brometo) ao protocolo de tratamento.

As concentrações plasmáticas devem ser interpretadas em conjunto com a resposta à terapêutica observada e um exame clínico completo, que inclua a monitorização de efeitos tóxicos em cada animal.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário
Os sintomas de sobredosagem são:

- depressão do sistema nervoso central que se manifesta por sinais que variam de sono a coma;
- problemas respiratórios;
- problemas cardiovasculares, hipotensão e choque que levem a insuficiência renal e morte.

Em caso de sobredosagem, remover o medicamento veterinário ingerido do estômago e administrar suporte respiratório e cardiovascular conforme for necessário.

Os principais objetivos do tratamento são, então, a terapêutica sintomática e de suporte intensiva com especial atenção à manutenção das funções cardiovascular, respiratória e renal e à manutenção do equilíbrio eletrolítico.

Não existe antídoto específico, mas estimulantes do SNC (como doxapram) poderão estimular o centro respiratório.

4.11 Intervalo de segurança
Não aplicável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
Grupo farmacoterapêutico: ANTIEPILÉTICOS\Barbitúricos e derivados.
Código ATCvet: QN03AA02.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas
Os efeitos antiepiléticos do fenobarbital são provavelmente o resultado de pelo menos dois mecanismos: diminuição da transmissão monossináptica, que resulta presumivelmente em excitabilidade neuronal reduzida e num aumento do limiar do córtex motor para estimulação elétrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas
Após administração oral de fenobarbital a cães, esta substância ativa é rapidamente absorvida e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas no prazo de 4 a 8 horas. A biodisponibilidade situa-se entre 86% e 96%. Cerca de 45% da concentração plasmática encontra-se ligada às proteínas. O metabolismo ocorre por hidroxilação aromática do grupo fenilo na posição para e cerca de um terço é excretado inalterado na urina. As semividas de eliminação variam consideravelmente entre indivíduos e variam entre cerca de 40 e 90 horas. As concentrações séricas em estado estacionário não são alcançadas até 1 a 2 semanas após o início do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes
Celulose microcristalina
Amido, pré-gelatinizado
Lactose mono-hidratada
Sílica, coloidal hidratada
Aroma de fígado de porco
Levedura liofilizada de *Saccharomyces*
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades principais
Não aplicável.

6.3 Prazo de validade
Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos.
Prazo de validade dos comprimidos divididos: 3 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação
Conservar os comprimidos na embalagem de origem. Quaisquer porções restantes dos comprimidos divididos devem voltar a ser colocadas no blister, devendo a tira blister ser recolocada na caixa de cartão. Após 3 dias, quaisquer porções de comprimidos remanescentes deve ser eliminada.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário
Blister de PVC/alumínio termosselado com 12 comprimidos.

Caixa de 5 blisters (60 comprimidos).
Caixa de 15 blisters (180 comprimidos).
Caixa de 25 blisters (300 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos
O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
LABORATOIRE TVM
57 rue des Bardines
63370 LEMPDES
FRANÇA

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
916/01/15DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO
Data da primeira autorização: 24 de abril de 2015.
Data da última renovação: 06 de março de 2020.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
Março de 2020**.**

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO:
CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

SOLIPHEN 60 mg comprimidos para cães
Fenobarbital

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido contém:
Fenobarbital ..... 60 mg

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

60 comprimidos.
180 comprimidos.
300 compirmidos.

5. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães).

6. INDICAÇÕES

7. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Antes de administrar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

9. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Antes de administrar, ler o folheto informativo.
Avisos para o utilizador: pessoas com hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. As crianças estão particularmente em risco de intoxicação que pode ser fatal. Tenha muito cuidado para que as crianças não entrem em contacto com o medicamento veterinário.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP {mês/ano}
Prazo de validade dos comprimidos fracionados: 3 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar os comprimidos na embalagem de origem. Quaisquer porções restantes dos comprimidos fracionados devem voltar a ser colocadas no blister, devendo a tira blister ser recolocada na caixa de cartão. Após 3 dias, quaisquer porções de comprimidos restantes deve ser eliminada.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO "EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO" E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO
Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO "MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATOIRE TVM
57 rue des Bardines
63370 LEMPDES
FRANÇA

16. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

916/01/15DFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot { número }

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO:
RÓTULO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

SOLIPHEN 60 mg comprimidos para cães
Fenobarbital

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATOIRE TVM

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.{mês/ano}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

5. MENÇÃO "EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO"

USO VETERINÁRIO

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:
{Soliphen 60 mg comprimidos para cães}

1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES

Titular da autorização de introdução no mercado:
LABORATOIRE TVM
57 rue des Bardines
63370 LEMPDES
FRANÇA

Fabricante responsável pela libertação dos lotes :
EUROPHARTECH
1 rue Henri Matisse
63370 LEMPDES
FRANÇA

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

SOLIPHEN 60 mg comprimidos para cães
Fenobarbital

3. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Cada comprimido contém:
Fenobarbital ..... 60 mg
Comprimido elíptico com manchas brancas e 3 ranhuras.
Os comprimidos podem ser divididos em duas ou quatro partes iguais.

4. INDICAÇÕES

Prevenção de convulsões devido a epilepsia generalizada em cães.

5. CONTRAINDICAÇÕES

Não administrar a animais com grave compromisso da função hepática.
Não administrar a animais com doenças renais ou cardiovasculares graves.
Não administrar a cães que tenham menos de 6 kg de peso corporal.
Não administrar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a quaisquer outros barbitúricos ou a qualquer um dos excipientes.

6. REAÇÕES ADVERSAS

Ocasionalmente, foram descritas polifagia, poliúria e polidipsia, efeitos que foram normalmente transitórios e que desapareceram com a continuidade da medicação. Raramente, diarreia e emese têm sido relatadas.

Poderá desenvolver-se toxicidade em doses superiores a 20 mg/kg/dia ou quando os níveis séricos de fenobarbital subirem para valores acima de 45 µg/ml.
No início da terapêutica, poderão ocorrer ataxia e sedação, mas estes efeitos são normalmente transitórios e desaparecem na maioria, se não em todos, dos animais que continuam a medicação.

Alguns animais podem demonstrar hiperexcitabilidade paradoxal, sobretudo no início da terapêutica. Como esta hiperexcitabilidade não está relacionada com sobredosagem, não é necessária redução da dose. A sedação e a ataxia tornam-se frequentemente preocupações significativas, à medida que os níveis séricos alcançam o nível mais elevado do intervalo terapêutico. As concentrações plasmáticas elevadas podem estar associadas a hepatotoxicidade. O fenobarbital pode ter efeitos deletérios nas células estaminais da medula óssea. As consequências são pancitopenia e/ou neutropenia imunotóxicas. Estas reações desaparecem após a interrupção do tratamento. O tratamento de cães com fenobarbital pode baixar os níveis séricos de TT4 ou FT4, contudo, isto poderá não ser uma indicação de hipotiroidismo. O tratamento com hormona de substituição da hormona da tiroide só deverá ser iniciado caso existam sinais clínicos da doença.
Se os efeitos adversos forem graves, é recomendada uma diminuição da dose administrada.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:
- muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s));
- frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados);
- pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados);
- rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados);
- muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais tratados, incluindo notificações isoladas).

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto, ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

Em alternativa, pode comunicar através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

7. ESPÉCIES-ALVO
Caninos (Cães).

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO
Via oral.

Para a decisão de iniciar a terapêutica antiepilética, ver secção "Advertências especiais para cada espécie-alvo".

A posologia necessária apresentará alguma diferença entre indivíduos e com a natureza e gravidade da doença.

A dose deve ser administrada oralmente a cães, começando por uma dose de 2-5 mg por kg de peso corporal por dia. A dose deve ser dividida e administrada duas vezes por dia. O comprimido pode ser dividido duas ou quatro partes iguais para fornecer doses de 30 mg e 15 mg, respetivamente.

Os comprimidos têm de ser administrados à mesma hora todos os dias para se conseguir êxito terapêutico.

As concentrações séricas em estado estacionário não são alcançadas até 1 a 2 semanas após o início do tratamento. O efeito completo da medicação poderá não aparecer durante duas semanas, não devendo as doses ser aumentadas durante este período.

Qualquer ajuste na dose inicial é melhor feito com base na eficácia clínica, nas concentrações sanguíneas de fenobarbital e na ocorrência de efeitos indesejáveis.

Devido a diferenças na excreção do fenobarbital e diferenças na sensibilidade, as doses efetivas finais podem variar consideravelmente entre pacientes (de 1 mg a 15 mg/kg de peso corporal duas vezes por dia).

Se as convulsões não estiverem a ser controladas, a dose poderá ser aumentada em 20% de uma vez, com monitorização associada dos níveis séricos de fenobarbital. A concentração sérica de fenobarbital poderá ser verificada depois de o estado estacionário ser alcançado e se for menos de 15 µg/ml a dose poderá ser ajustada em conformidade. Se as convulsões voltarem a ocorrer, a dose poderá ser aumentada até uma concentração sérica máxima de 45 µg/ml. As concentrações plasmáticas elevadas podem estar associadas a hepatotoxicidade.
Podem ser colhidas amostras de sangue na mesma altura para possibilitar a determinação da concentração plasmática de fenobarbital, de preferência durante níveis mínimos, pouco antes da próxima dose de fenobarbital.

Se as convulsões não estiverem a ser evitadas de forma satisfatória e se o nível de concentração máximo for de cerca de 40 µg/ml, então o diagnóstico deverá ser reconsiderado e/ou deverá adicionar-se um segundo medicamento veterinário antiepilético (tal como brometo) ao protocolo de tratamento.

As concentrações plasmáticas devem ser interpretadas em conjunto com a resposta à terapêutica observada e um exame clínico completo, que inclua a monitorização de efeitos tóxicos em cada animal.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Não existem.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Não aplicável.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar os comprimidos na embalagem de origem. Quaisquer porções restantes dos comprimidos divididos devem voltar a ser colocadas no blister, devendo a tira blister recolocada na caixa de cartão. Após 3 dias, quaisquer frações de comprimidos remanescentes deve ser eliminada.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.
Prazo de validade dos comprimidos fracionados: 3 dias.

12. ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS

Advertências especiais para cada espécie-alvo :
A decisão de iniciar a terapêutica antiepilética com fenobarbital deve ser avaliada para cada caso e depende do número, da frequência, da duração e da gravidade das convulsões em cães.

As recomendações gerais para iniciar a terapia incluem uma única convulsão que ocorre mais de uma vez a cada 4-6 semanas, em caso de crises em série (i.e. mais de uma crise em 24 h) ou *status epilepticus* independentemente da frequência.
As concentrações séricas terapêuticas de fenobarbital devem ser monitorizadas para permitir a menor dose eficaz a ser utilizada. Tipicamente, concentrações de 15-40 µg/ml são eficazes no controle da epilepsia.
Alguns dos cães não têm crises epiléticas durante o tratamento, mas outros mostram apenas uma redução das convulsões e alguns são considerados como não reativos.

Precauções especiais de utilização em animais :
A privação de fenobarbital ou a transição para ou de outro tipo de terapêutica antiepilética deve ser feita gradualmente para evitar desencadear um aumento na frequência das convulsões.
Recomenda-se precaução em animais com compromisso da função renal, hipovolemia, anemia e disfunção cardíaca ou respiratória.
Antes de iniciar o tratamento, deve realizar-se a monitorização dos parâmetros hepáticos.
A probabilidade de efeitos secundários hepatotóxicos pode ser diminuída ou retardada administrando uma dose eficaz que seja o mais baixa possível. A monitorização dos parâmetros hepáticos é recomendada em caso de terapêutica prolongada.
Recomenda-se avaliar clinicamente o doente 2 a 3 semanas após o início do tratamento e daí em diante a cada 4 a 6 meses, por exemplo, através da medição das enzimas hepáticas e dos ácidos biliares séricos. É importante saber que, após uma convulsão, os efeitos da hipóxia podem levar ao aumento dos níveis das enzimas hepáticas. O fenobarbital pode aumentar a atividade da fosfatase alcalina sérica e das transaminases. Estes aumentos podem demonstrar alterações não patológicas, mas também poderão representar hepatotoxicidade, pelo que são recomendados testes da função hepática. O aumento dos valores das enzimas hepáticas pode nem sempre requerer uma redução da dose de fenobarbital se os ácidos biliares séricos se situarem no intervalo normal.

Tendo em conta relatórios isolados que descrevem hepatotoxicidade associada a terapêutica anticonvulsivante combinada, recomenda-se que:

1. A função hepática seja avaliada antes do início da terapêutica (p. ex., medição dos ácidos biliares séricos).
2. As concentrações séricas terapêuticas do fenobarbital sejam monitorizadas para permitir que seja administrada a dose eficaz mais baixa. Normalmente, concentrações de 15 - 45 µg/ml são eficazes no controlo da epilepsia.
3. A função hepática seja reavaliada regularmente (6 a 12 meses).
4. A atividade epilética seja reavaliada regularmente.

Em pacientes epiléticos estabilizados, não se recomenda a mudança de outras formulações fenobarbitárias para o medicamento veterinário. No entanto, se isto não puder ser evitado, deve ser tomado um cuidado adicional. Isto inclui uma amostragem mais frequente da concentração plasmática para assegurar que os níveis terapêuticos sejam mantidos. A monitorização do aumento dos efeitos secundários e da disfunção hepática deve ser conduzida com mais regularidade até que a estabilização seja confirmada.

Os comprimidos são aromatizados. A fim de evitar qualquer ingestão acidental, armazenar os comprimidos fora do alcance dos animais.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais:
Os barbitúricos podem causar hipersensibilidade. Pessoas com hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.
A ingestão acidental pode causar toxicidade e ser fatal, sobretudo em crianças. Tenha muito cuidado para que as crianças não entrem em contacto com o medicamento veterinário. Mantenha este medicamento veterinário na sua embalagem de origem para evitar a ingestão acidental. Sempre que um comprimido partido não usado for guardado até à próxima utilização, deverá ser colocado no espaço de blister aberto, sendo depois o blister inserido na caixa de cartão.
O fenobarbital é teratogénico e pode ser tóxico para bebés nascituros e bebés em aleitamento - poderá afetar o desenvolvimento cerebral e levar a perturbações cognitivas. O fenobarbital é excretado pelo leite. Mulheres grávidas, mulheres com potencial para engravidar e mulheres a amamentar devem evitar a ingestão acidental e o contacto prolongado da pele com o medicamento veterinário.

É aconselhável usar luvas descartáveis durante a administração do medicamento veterinário para reduzir o contacto com a pele.

Em caso de ingestão acidental, consulte imediatamente um médico, alertando os serviços médicos para envenenamento por barbitúricos; mostre o folheto informativo ou o rótulo do medicamento veterinário ao médico. Se possível, o médico deve ser informado da hora de ingestão e quantidade de medicamento veterinário ingerida, uma vez que esta informação poderá ajudar a garantir que é administrado um tratamento adequado.

Lavar bem as mãos após a administração.

Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos :
Gestação
Administrar apenas em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

Estudos realizados em animais de laboratório indicaram que o fenobarbital tem efeito durante o crescimento pré-natal, sobretudo causando alterações permanentes no desenvolvimento neurológico e sexual. Foram associadas tendências para hemorragia neonatal com o tratamento com fenobarbital durante a gestação.
A epilepsia materna poderá ser um fator de risco adicional para o comprometimento do desenvolvimento fetal. Por conseguinte, sempre que possível, a gestação deve ser evitada em cães epiléticos. Em caso de gestação, o risco de que a medicação possa causar um aumento no número de defeitos congénitos deve ser ponderado em relação ao risco de suspender o tratamento durante a gestação. A interrupção do tratamento não é aconselhável, mas a dosagem deve ser mantida o mais baixa possível.
O fenobarbital atravessa e placenta e, em doses elevadas, não é possível excluir sintomas de privação (reversíveis) em recém-nascidos.
A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a gestação em cães.

Lactação:
Administrar apenas em conformidade com a avaliação de benefício/risco realizada pelo médico veterinário responsável.

O fenobarbital é excretado em pequenas quantidades pelo leite materno e durante o aleitamento os cachorros deverão ser cuidadosamente monitorizados em relação a efeitos sedativos indesejados. O

desmame precoce poderá ser uma opção. Em caso de sonolência/efeitos sedativos (que poderiam interferir com a sucção) em recém-nascidos lactentes, deverá optar-se por um método de alimentação artificial.
A segurança do medicamento veterinário não foi determinada durante a lactação em cães.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:
Uma dose terapêutica de fenobarbital para terapêutica antiepilética poderá induzir significativamente as proteínas plasmáticas (tais como a glicoproteína ácida α1, AGP), que se liga os medicamentos. Por conseguinte, tem de se prestar especial atenção à farmacocinética e às doses de medicamentos administrados em simultâneo. A concentração plasmática ciclosporina, hormonas da tiroide e teofilina é diminuída no caso de administração simultânea de fenobarbital. A eficácia destas substâncias também está diminuída.
A cimetidina e o cetoconazol são inibidores das enzimas hepáticas pelo que a administração concomitante com fenobarbital pode induzir um aumento da concentração sérica de fenobarbital. A administração concomitante com brometo de potássio aumenta o risco de pancreatite. A administração concomitante com outros medicamentos que tenham uma ação depressiva central tais como analgésicos narcóticos, derivados da morfina, fenotiazinas, anti-histamínicos, clomipramina e cloranfenicol pode aumentar o efeito do fenobarbital. O fenobarbital pode melhorar o metabolismo dos antiepiléticos, cloranfenicol, costicosteroides, doxiciclina, betabloqueadores e metronidazol e, portanto, diminuir o efeito dos mesmos.
A fiabilidade dos contracetivos orais é menor.
O fenobarbital pode diminuir a absorção de griseofulvina.
As seguintes substâncias ativas podem baixar o limiar convulsivo: quinolonas, doses elevadas de antibióticos β-lactâmicos, teofilina, aminofilina, ciclosporina e propofol, por exemplo. As medicações que podem alterar o limiar de convulsões devem ser administradas apenas se forem realmente necessárias e se não existirem alternativas mais seguras.
A administração de comprimidos de fenobarbital em conjunto com primidona não é recomendada, uma vez que a primidona é predominantemente metabolizada para fenobarbital.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):
Os sintomas de sobredosagem são:

- depressão do sistema nervoso central que se manifesta por sinais que variam de sono a coma;
- problemas respiratórios;
- problemas cardiovasculares, hipotensão e choque que levem a insuficiência renal e morte.

Em caso de sobredosagem, remover o medicamento veterinário ingerido do estômago e administrar suporte respiratório e cardiovascular conforme for necessário.

Os principais objetivos do tratamento são, então, a terapêutica sintomática e de suporte intensiva com especial atenção à manutenção das funções cardiovascular, respiratória e renal e à manutenção do equilíbrio eletrolítico.

Não existe antídoto específico, mas estimulantes do SNC (como doxapram) poderão estimular o centro respiratório.

Incompatibilidades
Não aplicável.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Março 2020.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Apresentações :
Caixa de 5 blisters (60 comprimidos).
Caixa de 15 blisters (180 comprimidos).
Caixa de 25 blisters (300 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Número da autorização de introdução no mercado:
916/01/15DFVPT

Classificação do medicamento em termos de distribuição :
USO VETERINÁRIO
Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o distribuidor do produto.
BELPHAR, Lda.
Sintra Business Park, N°7, Edificío 1
Escritório 2K
Zona Industrial de Abrunheira.
2710-089 Sintra
Portugal