

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Pimobendan Boehringer Ingelheim Vetmedica 5 mg tyggetabletter til hunder.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Virkestoff:

Pimobendan 5 mg

Hjelpestoffer:

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

Ovale, marmorert brune tabletter med fine hvite flekker. Tablettene har delestrek og er preget med Boehringer Ingelheim-logo og P03.

Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hunder.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Til behandling av hund med kongestiv hjerteinsuffisiens som skyldes dilatert kardiomyopati eller klaffeinsuffisiens (mitral og/eller tricuspidal tilbakestrømning).
(Se pkt. 4.9)

Til behandling av dilatert kardiomyopati i preklinisk stadium (asymptomatisk med økning i venstre end-systoliske og end-diastoliske diameter) hos dobermann pinscher etter ekkokardiografisk påvisning av hjertesykdommen (se pkt. 4.4 og 4.5).

Til behandling av hunder med myxomatøs mitralklaffsykdom (MMVD) i preklinisk stadium (asymptomatisk med systolisk mitralbilyd og bevis på økt hjertestørrelse) for å forsinke utbruddet av kliniske symptomer på hjertesvikt (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Pimobendan skal ikke brukes ved hypertrofisk kardiomyopati eller kliniske tilstander der en økning i minuttvolumet ikke er mulig pga. funksjonelle eller anatomiske årsaker (f.eks. aortastenose).

Siden pimobendan metaboliseres hovedsakelig i leveren, bør det ikke gis til hunder med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.7).

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Sikkerhet og effekt av preparatet er ikke vurdert ved asymptomatisk DCM hos dobermann med atrieflimmer eller vedvarende ventrikkeltakykardi.

Preparatet har ikke blitt testet ved tilfeller av asymptomatisk myxomatøs mitralklaffsykdom hos hunder med signifikant supraventrikulær og/eller ventrikulær takyarytmi.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Blodsukkernivået bør testes regelmessig når hunder med diabetes mellitus behandles.

For bruk i "preklinisk stadium" av dilatert kardiomyopati (asymptomatisk med økning i venstre end-systoliske og end-diastoliske diameter) skal en omfattende undersøkelse av hjerte (inkludert ekkokardiografi og ev. Holter undersøkelse) ligge til grunn for diagnosen.

For bruk i preklinisk stadium av myxomatøs mitralklaffsykdom (stadium B2, i henhold til ACVIM-konsensus: asymptomatisk med mitralbilyd $\geq 3/6$ og kardiomegali på grunn av myxomatøs mitralklaffsykdom) skal en omfattende klinisk og kardiologisk undersøkelse som bør inkludere ekkokardiografi eller radiografi hvis relevant, ligge til grunn for diagnosen. (Se også pkt. 5.1).

Overvåkning av hjertets funksjon og morfologi er anbefalt hos dyr som blir behandlet med pimobendan. (Se pkt. 4.6)

Tyggetablettene er smakstilsatte. For å unngå utilsiktet inntak, må tabletter oppbevares utilgjengelig for dyr.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Ved utilsiktet inntak, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Vask hendene etter bruk.

Til legen: utilsiktet inntak, særlig av barn, kan gi takykardi, ortostatisk hypotensjon, rødme i ansiktet og hodepine.

Skrue korken godt igjen etter at nødvendige antall tabletter er tatt ut.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

I sjeldne tilfeller kan en svak positiv kronotrop effekt (økning i hjerterefrekvensen) og oppkast forekomme. Disse bivirkningene er doseavhengige og kan unngås ved dosereduksjon.

I sjeldne tilfeller har forbigående diaré, anoreksi eller letargi vært observert.

Selv om relasjon til behandling med pimobendan ikke har vært klart fastslått, er innvirkning på den primære hemostasen (med symptomer som petekkier på slimhinner, subkutane blødninger) observert i svært sjeldne tilfeller under behandling. Disse symptomene forsvinner når behandlingen avsluttes. I sjeldne tilfeller har en økning i mitralklaffregurgitasjon blitt observert ved vedvarende pimobendanbehandling hos hunder med mitralklaffsykdom.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- Svært vanlige (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- Vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- Mindre vanlige (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- Sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- Svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

I laboratoriestudier utført på rotter og kaniner viste pimobendan ingen tegn til teratogen eller fostertoksisk effekt. Disse studiene har imidlertid vist tegn på maternal toksisitet og embryotoksisk effekt ved høye doser, og har i tillegg vist at pimobendan utskilles i melk. Sikkerheten ved bruk av preparatet er ikke vurdert til drektige eller lakterende tisper. Brukes kun i henhold til nytte/risikovurdering gjort av ansvarlig veterinær.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I farmakologiske studier ses ingen interaksjon mellom hjerteglykosidet strofantin og pimobendan. Den pimobendaninduserte forbedringen av hjertets kontraksjonsevne svekkes ved bruk av kalsiumantagonisten verapamil og diltiazem og av betablokkeren propranolol.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Den anbefalte dosen skal ikke overskrides.

For å sikre korrekt dosering, må kroppsvekten bestemmes nøyaktig.

Dosen bør administreres oralt innenfor et doseringsområde på 0,2 mg til 0,6 mg pimobendan/kg kroppsvekt fordelt på 2 daglige doser. Den foretrukne daglige dosen er 0,5 mg pimobendan/kg kroppsvekt, fordelt på 2 daglige doser (0,25 mg/kg kroppsvekt hver). Hver dose bør gis ca. 1 time før fôring.

Dette tilsvarer:

En 5 mg tyggetablett om morgenen og en 5 mg tyggetablett om kvelden for en hund med kroppsvekt på 20 kg.

Tyggetablettene kan halveres ved delestreken for nøyaktig dosering i henhold til kroppsvekt.

Preparatet kan kombineres med et diuretikum f. eks. furosemid.

4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig

Ved overdose, kan en positiv kronotrop effekt, oppkast, sløvhets, ataksi, bilyder eller hypotensjon forekomme.

I denne situasjonen bør dosen reduseres og egnet symptomatisk behandling iverksettes.

Ved langvarig eksponering (6 måneder) av friske beaglehunder ved 3 og 5 ganger anbefalt dose, ble mitralklaffen fortykket og hypertrofi av venstre hjertekammer observert hos noen hunder. Disse endringene er av farmakodynamisk opprinnelse.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjertestimulerende midler, ekskl. hjerteglykosider, fosfodiesterasehemmere
ATCvet-kode: QC01CE90

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Behandling med pimobendan i kombinasjon med furosemid har vist seg å gi bedret livskvalitet og økt forventet levealder hos hunder med symptomatisk klaffeinsuffisiens. Undersøkelser utført på et begrenset antall hunder med symptomatisk dilatert kardiomyopati har vist at behandling med pimobendan i kombinasjon med furosemid, enalapril og digoksin, har bedret livskvaliteten og gitt økt forventet levealder hos behandlede hunder.

I en randomisert og placebokontrollert studie av 363 hunder med preklinisk myxomatøs mitralklaffsykdom, oppfylte alle hundene følgende inklusjonskriterier: alder ≥ 6 år, kroppsvekt $\geq 4,1$ og ≤ 15 kg, karakteristisk systolisk hjertebilyd av moderat til høy intensitet ($\geq$ grad 3/6) med maksimal intensitet over mitralområdet, ekkokardiografisk bevis for fremskreden myxomatøs mitralklaffsykdom (MMVD) definert som karakteristiske ventrikulære lesjoner i mitralklaffapparatet, ekkokardiografisk bevis på venstre atrie- og venstre ventrikkeldilatasjon og radiografisk bevis for kardiomegali

(hjerte verdi (VHS) > 10,5. Mediantid til utbrudd av kliniske tegn på hjertesvikt eller hjerterelatert død/avlivning ble forlenget hos disse hundene med ca. 15 måneder. I tillegg var det en reduksjon i hjertestørrelsen hos hunder behandlet med pimobendan i preklinisk stadium av myxomatøs mitralklaffsykdom. Total overlevelsestid ble forlenget med ca. 170 dager hos alle hunder som fikk pimobendan uavhengig av dødsårsak (hjerterelatert død/avlivning og ikke-hjerterelatert død/avlivning). Hjerterelatert død eller avlivning forekom hos 15 hunder i pimobendangruppen og 12 hunder i placebogrupper før utbrudd av hjertesvikt. Hunder i pimobendangruppen var i studien i lengre tid (347,4 pasientår) enn de i placebogrupper (267,7 pasientår), noe som medførte lavere hendelsesrate.

I en randomisert og placebokontrollert studie av dobermann pinscher med preklinisk dilatert kardiomyopati (asymptomatisk med en økning i venstre ventrikel end-systolisk og end diastolisk diameter etter ekkokardiografisk diagnose), ble det hos hunder behandlet med pimobendan påvist en forlenget tid til utvikling av hjertesvikt eller plutselig død samt en forlenget overlevelsestid. I tillegg ble det påvist en reduksjon av størrelsen på hjerte hos hunder, i preklinisk stadium av dilatert kardiomyopati, som ble behandlet med pimobendan. Effektevalueringen er basert på data fra 19 (av 39) og 25 (av 37) hunder som nådde det primære endepunktet i henholdsvis pimobendan og placebogrupper.

Pimobendan en benzimidazol-pyridazinonderivat med positiv inotrop effekt og markante vasodilaterende egenskaper.

Den positive inotrope effekten av pimobendan er mediert av to mekanismer: Økning i myokardiets kalsiumsensitivitet og hemming av fosfodiesterase III. Mekanismen som utløser den positive inotrope effekten er forskjellig fra den som er angitt for både hjerteglykosider eller sympatomimetika.

Den vasodilaterende effekten oppstår ved hemming av fosfodiesterase III.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av produktet er den absolutte biotilgjengelighet av virkestoffet ca. 60-63%, Siden samtidig eller tidligere matinntak reduserer biotilgjengeligheten, bør pimobendan gis ca. 1 time før fôring.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 2,6 l/kg noe som indikerer at pimobendan fordeles godt ut i vevet. Den gjennomsnittlige plasmaproteinbindingen er 93 %.

Metabolisme

Ved oksidativ demetylering dannes den aktive hovedmetabolitten UD-CG 212 som videre konjugeres til glukuronider og sulfater.

Utskillelse

Halveringstiden for pimobendan i plasma er $0,4 \pm 0,1$ time. Dette stemmer overens med den høye clearance på 90 ± 19 ml/min/kg og den korte mean residence tid på $0,5 \pm 0,1$ time.

Den viktigste aktive metabolitten elimineres med en plasmahalveringstid på $2,0 \pm 0,3$ time. Nesten hele dosen elimineres via fæces.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Povidon
Laktosemonohydrat
Maisstivelse

Krysskarmellosenatrium
Sitronsyre, vannfri
Syntetisk oksekjøttaroma
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 100 dager
Bruk delte tabletter ved neste administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Eske inneholdende en polyetylenboks á 50 tabletter med barnesikret lukkeanordning av polypropylen.

6.6 Særlige forholdsregler for kassasjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
55216 Ingelheim/Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

12-9142

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.03.2013
Dato for siste fornyelse: 18.11.2015

10. OPPDATERINGSDATO

31.03.2019
FORBUD MOT SALG, UMLEVERING OG/ELLER BRUK

Ikke relevant.