

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Insistor vet. 10 mg/ml injektionsvätska, lösning för hund och katt

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Metadonhydroklorid (motsvarande 8,9 mg metadon)	10 mg
--	-------

Hjälpämnen:

Metylparahydroxibensoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxibensoat	0,2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös till lätt ljusgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund och katt

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

- Analgesi
- Premedicinering för narkos eller neuroleptanalgesi i kombination med ett neuroleptikum.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.
Använd inte till djur med kraftigt nedsatt andningsfunktion.
Använd inte till djur med svårt nedsatt lever- och njurfunktion.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

På grund av det varierande individuella svaret på metadon ska djuren kontrolleras regelbundet för att säkerställa tillräcklig effekt för önskad effektduration.

Användning av läkemedlet måste föregås av en noggrann klinisk undersökning.

Hos katter ses pupilldilation långt efter att den analgetiska effekten har försvunnit. Det är därför inte en adekvat parameter för att utvärdera den kliniska effekten av administrerad dos.

Vinhundar kan behöva högre doser än andra raser för att uppnå effektiva plasmanivåer.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Metadon kan ibland orsaka andningsdepression och liksom med andra opiater skall försiktighet iakttas vid behandling av djur med nedsatt andningsfunktion eller djur som får läkemedel som kan orsaka andningsdepression. För att säkerställa säker användning av läkemedlet skall behandlade djur regelbundet kontrolleras, inklusive undersökning av hjärtfrekvens och andningsfrekvens.

Eftersom metadon metaboliseras i levern kan intensiteten och durationen av dess effekt påverkas hos djur med nedsatt leverfunktion. Vid nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion eller chock kan det finnas större risker i samband med användning av läkemedlet. Metadons säkerhet har inte förevisats hos hundar som är yngre än 8 veckor eller hos katter yngre än 5 månader. Effekten av en opioid på en skallskada beror på skadans typ och svårighetsgrad samt vilken andningshjälp som ges. Säkerheten har inte utvärderats fullständigt för kliniskt nedsatta katter. På grund av risken för excitation bör upprepad administrering till katter användas med försiktighet. En bedömning av nytta-/riskförhållandet vid användning av läkemedlet skall göras av behandlande veterinär.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Metadon kan orsaka andningsdepression efter spill på huden eller oavsiktlig självinjektion. Undvik kontakt med hud, ögon och mun och bär täta handskar vid hantering av läkemedlet. Vid spill på huden eller stänk i ögonen, tvätta omedelbart med stora mängder vatten. Ta av kontaminerade kläder.

Personer som är överkänsliga för metadon skall undvika kontakt med läkemedlet. Metadon kan orsaka dödfödsel. Detta läkemedel bör inte hanteras av gravida kvinnor.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten, men **KÖR INTE BIL** eftersom sedering kan förekomma.

RÅD TILL LÄKARE: Metadon är en opioid vars toxicitet kan ge kliniska effekter, däribland andningsdepression eller apné, sedering, hypotoni och koma. Om andningsdepression uppstår skall kontrollerad ventilation sättas in. Administrering av opioidantagonisten naloxon rekommenderas för att häva symtomen.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I mycket vanliga fall har följande reaktioner observerats efter administrering av läkemedlet:

Katter: Andningsdepression kan förekomma. Milda exciterande reaktioner har observerats: läppslickning, vokalisering, urinering, tarmtömning, mydriasis, hypertermi och diarré. Hyperalgesi har rapporterats. Alla reaktioner var övergående.

Hundar: Andningsdepression och bradykardi kan förekomma. Lindriga reaktioner har observerats: flämtning, läppslickning, salivering, vokalisering, oregelbunden andning, hypotermi, stirrande blick och kroppsdarrningar. Enstaka urineringar och tarmtömningar kan ses inom den första timmen efter dosering. Alla reaktioner är övergående.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Metadon passerar placentan.

Studier på laboratoriedjur har visat negativa effekter på reproduktion.

Säkerheten av detta läkemedel under dräktighet och laktation har inte fastställts för djurslagen.

Användning rekommenderas inte under dräktighet eller laktation.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För samtidig användning med neuroleptika, se avsnitt 4.9.

Metadon kan förstärka effekterna av analgetika, CNS-hämmare och substanser som orsakar andningsdepression. Samtidig eller efterföljande användning av läkemedlet med buprenorfin kan leda till bristande effekt.

4.9 Dosering och administreringsätt

Före administrering skall kroppsvikten bestämmas noggrant.

Analgesi

Hund: 0,5 till 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvikt s.c., i.m. eller i.v. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg)

Katt: 0,3 till 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvikt i.m. (motsvarande 0,03 till 0,06 ml/kg)

För att säkerställa korrekt dosering för katter, bör en lämpligt graderad spruta användas för att administrera läkemedlet.

Eftersom det individuella svaret på metadon varierar och delvis beror på dosen, bör den optimala dosen beräknas individuellt baserat på patientens ålder, individuella skillnader i smärtkänslighet och allmäntillstånd.

Hund: Effekten sätter in 1 timme efter subkutan administrering, ungefär 15 minuter efter intramuskulär injektion och inom 10 minuter efter intravenös injektion. Effektdurationen är ungefär 4 timmar efter intramuskulär eller intravenös administrering.

Katt: Effekten sätter in 15 minuter efter intramuskulär administrering och effektdurationen är i medel 4 timmar.

Djuret bör undersökas regelbundet för att bedöma om ytterligare analgesi behövs därefter.

Premedicinering och/eller neuroleptanalgesi

Hund:

Metadonhydroklorid 0,5 till 1,0 mg/kg kroppsvikt i.v., s.c. eller i.m. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg).

Kombinationer, t.ex.:

- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvikt i.v. (motsvarande 0,05 ml/kg) + t.ex. midazolam eller diazepam.
Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas.
- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvikt i.v. (motsvarande 0,05 ml/kg) + t.ex. acepromazin.
Induktion med tiopental eller propofol tills effekt erhålls, underhåll med isofluran i syrgas, eller induktion med diazepam och ketamin.
- Metadonhydroklorid 0,5 till 1,0 mg/kg kroppsvikt i.v. eller i.m. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg) + α_2 -agonist (t.ex. xylazin eller medetomidin).
Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas i kombination med fentanyl, eller total intravenös anestesi (TIVA): underhåll med propofol i kombination med fentanyl.

TIVA: induktion med propofol, tills effekt erhålls. Underhåll med propofol och remifentanyl.

Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har endast visats för spädningar 1:5 med följande infusionsvätskor, lösningar: natriumklorid 0,9 %, Ringers lösning, Ringers laktat lösning och glukos 5 %.

Katt:

- Metadonhydroklorid 0,3 till 0,6 mg/kg kroppsvikt i.m. (motsvarande 0,03 till 0,06 ml/kg)
 - Induktion med bensodiazepiner (t.ex. midazolam) och ett dissociativum (t.ex. ketamin).
 - Med ett lugnande medel (t.ex. acepromazin) och NSAID (meloxicam) eller ett sedativum (t.ex. α_2 -agonist).
 - Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas.

Doserna beror på önskad grad av analgesi och sedering, önskad effektduration och samtidig användning av andra analgetika och anestetika.

Vid användning i kombination med andra läkemedel kan lägre doser användas.

För säker användning tillsammans med andra veterinärmedicinska läkemedel hänvisas till relevant produktlitteratur.

Proppen ska inte punkteras mer än 20 gånger.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

En överdos om 1,5 gånger den normala dosen resulterade i de effekter som beskrivs i avsnitt 4.6.

Katt: Vid överdosering (> 2 mg/kg) kan följande tecken observeras: ökad salivavsöndring, excitation, bakkensförflamning och förlust av den posturala reflexen. Kramper, konvulsioner och hypoxi noterades också hos några katter. En dos på 4 mg/kg kan vara dödlig för katter. Andningsdepression har beskrivits.

Hund: Andningsdepression har beskrivits.

Metadon kan motverkas av naloxon. Naloxon skall ges tills effekt uppstår. En startdos om 0,1 mg/kg intravenöst rekommenderas.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: difenylpropylaminderivater
ATCvet-kod: QN02AC90

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Metadon är strukturellt obesläktat med andra analgetika av opiumderivat och finns som en racemisk blandning. Varje enantiomer har en särskild verkningsmekanism: d-isomeren motverkar NMDA-receptorn icke-kompetitivt och hämmar noradrenalinupptag; l-isomeren är en μ -opioidreceptoragonist.

Det finns två subtyper; μ_1 och μ_2 . Metadons analgetiska effekter förmodas medieras av båda subtyperna, μ_1 och μ_2 , medan μ_2 -subtypen förefaller mediera andningsdepression och hämning av den gastrointestinala motiliteten. Subtypen μ_1 framkallar supraspinal analgesi och μ_2 -receptorerna framkallar spinal analgesi.

Metadon har förmåga att framkalla djup analgesi. Det kan också användas för premedicinering och det kan hjälpa till vid framkallandet av sedering i kombination med lugnande eller sedativa.

Effektdurationen kan variera från 1,5 till 6,5 timmar. Opioider framkallar en dosberoende andningsdepression. Mycket höga doser kan leda till kramper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos hund absorberas metadon mycket snabbt (T_{max} 5-15 minuter) efter intramuskulär injektion av 0,3 till 0,5 mg/kg. T_{max} tenderar att uppträda senare vid högre dosnivåer, vilket indikerar att ökad dos tenderar att förlänga absorptionsfasen. Hastigheten och omfattningen av systemisk exponering av metadon hos hund tycks karakteriseras av dosoberoende (linjär) kinetik efter intramuskulär administrering.

Biotillgängligheten är hög och varierar mellan 65,4 och 100 %, med en genomsnittlig uppskattning på 90 %. Efter subkutan administrering av 0,4 mg/kg absorberas metadon långsammare (T_{max} 15-140 minuter) och biotillgängligheten är 79 ± 22 %.

Hos hund var distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 4,84 och 6,11 l/kg hos hanhundar respektive tikar. Den terminala halveringstiden ligger i området 0,9 till 2,2 timmar efter intramuskulär administrering och är oberoende av dos och kön. Den terminala halveringstiden kan vara något längre efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden varierar från 6,4 till 15 timmar efter subkutan administrering. Metadons totala plasmaclearance (CL) efter intravenös administrering är hög; 2,92 till 3,56 l/timme/kg eller cirka 70 % till 85 % av hjärtminutvolymen av plasma hos hund (4,18 l/timme/kg).

Även hos katt absorberas metadon snabbt efter intramuskulär injektion (T_{max} inträffar vid 20 minuter), men när läkemedlet administreras oavsiktligt subkutant (eller i något annat område med dålig vaskularisering) kommer absorptionen att ske långsammare. Den terminala halveringstiden är i intervallet 6 till 15 timmar. Elimineringen är medelhög eller låg med ett medelvärde (SD)-värde av 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon är proteinbundet i hög grad (60 % till 90 %). Opioider är lipofila och svaga baser. Dessa fysikalisk-kemiska egenskaper gynnar intracellulär ackumulering. Följaktligen har opioider stor distributionsvolym, som kraftigt överstiger totala kroppsvattnet. En liten mängd (3 % till 4 % hos hund) av den administrerade dosen utsöndras oförändrad form i urinen; återstoden metaboliseras i levern och utsöndras därefter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Blanda inte med något annat läkemedel förutom med de infusionsvätskor som anges i avsnitt 4.9. Läkemedlet är inkompatibelt med injektionsvätskor som innehåller meloxicam eller andra icke-vattenhaltiga lösningar.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

Hållbarhet efter spädning enligt anvisning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädningar har visats för 24 timmar vid 25 °C i skydd från ljus. Ur mikrobiologisk synvinkel bör spädningarna användas omedelbart.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar avseende temperatur.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaska av klart glas med grå propp belagd med klorobutylgummi och aluminiumkapsyl eller snäpplock av aluminium/plast.

Förpackningsstorlek: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 56433

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2018-05-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-01

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING