

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Synthadon vet 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til katt og hund
Synthadon vet 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til katt og hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Metadonhydroklorid	5 mg
tilsvarende metadon	4,47 mg

10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Metadonhydroklorid	10 mg
tilsvarende metadon	8,9 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Metylparahydroksybenzoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroksybenzoat (E216)	0,2 mg
Natriumklorid	
Natriumhydroksid (til pH-justering)	
Hydroklorisyre (til pH-justering)	
Vann til injeksjonsvæsker	

En klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund og katt.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Analgesi hos hund og katt.

Premedikasjon før generell anestesi eller nevroleptanalgesi hos hund og katt i kombinasjon med et nevroleptikum.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med fremskreden respirasjonssvikt.

Skal ikke brukes til dyr med alvorlig lever- og nyresvikt.

3.4 Særlige advarsler

Siden respons på metadon varierer individuelt, bør dyr overvåkes jevnlig for å sikre tilstrekkelig effekt i hele behandlingsperioden. Før bruk av preparatet skal det gjøres en grundig klinisk undersøkelse. Katter har utvidede pupiller lenge etter at den analgetiske effekten er borte. Det er derfor ikke et adekvat parameter for å vurdere klinisk effekt av den administrerte dosen.

Hunder av rasen Greyhound kan ha behov for høyere doser enn andre raser for å oppnå effektive plasmanivåer.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Metadon kan av og til forårsake respirasjonsdepresjon, og som med andre opioider skal forsiktighet utvises ved behandling av dyr som har nedsatt respirasjonsfunksjon eller får andre legemidler som kan gi respirasjonsdepresjon. For sikker bruk av preparatet bør behandlede dyr overvåkes jevnlig, inkludert undersøkelse av hjerterytme og respirasjonsfrekvens.

Metadon metaboliseres i lever og både intensitet og varighet av effekten kan bli påvirket hos dyr med nedsatt leverfunksjon. Ved nedsatt nyre-, hjerte og leverfunksjon eller ved sjokk, kan det foreligge større risiko ved bruk av preparatet. Sikkerheten ved bruk av metadon til hund under 8 uker og katt under 5 måneder er ikke dokumentert. Effekten av opioider ved hodeskade er avhengig av skadens type og omfang samt respirasjonsstøtten som blir gitt. Sikkerheten er ikke fullstendig klarlagt hos katter med nedsatt almenntilstand. På grunn av risiko for eksitasjon bør det utvises forsiktighet ved gjentatt administrering til katt. Skal brukes i ovennevnte tilfeller bare i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Metadon kan gi respirasjonsdepresjon som følge av søl på hud eller utilsiktet egeninjeksjon. Unngå kontakt med hud, øyne og munn, og personlig beskyttelsesutstyr som ugjennomtrengelige hansker bør brukes ved håndtering av preparatet. Ved søl på hud eller sprut i øyne, vask umiddelbart med rikelige mengder vann. Fjern tilsølte klær.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor metadon bør unngå kontakt med preparatet. Metadon kan forårsake dødfødsel. Preparatet skal ikke håndteres av gravide kvinner.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten, men KJØR IKKE BIL, siden sedasjon kan forekomme.

Til legen: Metadon er et opioid med toksiske egenskaper som kan gi opphav til respirasjonsdepresjon eller apné, sedasjon, hypotensjon og koma. Hvis respirasjonsdepresjon oppstår, bør assistert ventilasjon igangsettes. Administrasjon av opioidantagonisten nalokson anbefales for å reversere symptomer.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Katt:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Slikking av lepper ^{1,2} , diaré ^{1,2} , ufrivillig avføring ^{1,2} Respirasjonsdepresjon ² Vokalisering ^{1,2} Urinerings ^{1,2} Mydriasis ^{1,2} Hypertermi ^{1,2} Hypersensitivitet for smerter ²
---	--

¹Mild

²Forbigående

Hund:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Respirasjonsdepresjon ² , pesing ^{1,2} , uregelmessig respirasjon ^{1,2} Bradykardi ² Slikking av lepper ^{1,2} , hypersalivasjon ^{1,2} Vokalisering ^{1,2} Hypotermi ^{1,2} Sturring ^{1,2} , skjelving ^{1,2}
Svært sjeldne (< 1 dyr / 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter):	Urinerings ^{2,3} Ufrivillig avføring ^{2,3}

¹Mild

²Forbigående

³Innen den første timen etter dosen ble gitt

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektiv kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Drektighet og diegiving:

Metadon passerer over placenta.

Studier av laboratoriedyr har vist bivirkninger med effekt på reproduksjon.

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet eller diegiving er ikke klarlagt.

Bruk til drektige og diegivende dyr er ikke anbefalt.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

For samtidig bruk med nevroleptika, se punkt 3.9.

Metadon kan potensielt virke på analgetika, CNS-dempende midler og midler som gir respirasjonsdepresjon. Samtidig eller påfølgende bruk av preparatet med buprenorfin kan føre til manglende effekt.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Hund:

Subkutan, intramuskulær eller intravenøs bruk.

Katt:

Intramuskulær bruk.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig, og det må brukes en korrekt kalibrert sprøyte til administrering av preparatet.

Analgesi

5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hund: 0,5 til 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, subkutan, intramuskulært eller intravenøst (svarer til 0,1 til 0,2 ml/kg)

Katt: 0,3 til 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, intramuskulært (svarer til 0,06 til 0,12 ml/kg)

10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hund: 0,5 til 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, subkutan, intramuskulært eller intravenøst (svarer til 0,05 til 0,1 ml/kg)

Katt: 0,3 til 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, intramuskulært (svarer til 0,03 til 0,06 ml/kg)

Siden respons på metadon varierer individuelt og delvis er avhengig av dosering, pasientens alder, individuelle forskjeller med hensyn til smertefølsomhet og almenntilstand, bør doseringsregime tilpasses individuelt. Effekt inntreffer hos hund 1 time etter subkutan administrasjon, omtrent 15 minutter etter intramuskulær administrasjon og i løpet av 10 minutter etter intravenøs injeksjon. Varighet av effekten er omtrent 4 timer etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon. Effekt inntreffer hos katt 15 minutter etter administrasjon, og varighet av effekten er 4 timer i gjennomsnitt. Dyret bør undersøkes jevnlig med tanke på behov for ytterligere analgesi.

Premedikasjon og/eller nevroleptanalgesi

Hund:

- Metadon HCl 0,5-1 mg/kg, IV, SC eller IM

Kombinasjoner f.eks.:

- Metadon HCl 0,5 mg/kg, IV + f.eks. midazolam eller diazepam

Induksjon med propofol, vedlikehold på isofluran i oksygen.

- Metadon HCl 0,5 mg/kg + f.eks. acepromazin

Induksjon med tiopenton eller propofol til effekt, vedlikehold med isofluran i oksygen eller induksjon med diazepam og ketamin.

- Metadon HCl 0,5-1,0 mg/kg, IV eller IM + $\alpha 2$ -agonist (f.eks. xylazin eller medetomidin)

Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran kombinert med fentanyl eller total intravenøs anestesiprotokoll (TIVA): vedlikehold med propofol kombinert med fentanyl

TIVA-protokoll: induksjon med propofol, til effekt. Vedlikehold med propofol og remifentanyl

Kjemisk og fysisk kompatibilitet er kun vist for fortynnet oppløsning 1:5 med følgende infusjonsvæsker: natriumklorid 0,9 %, Ringers løsning og glukose 5 %.

Katt:

- Metadon HCl 0,3 til 0,6 mg/kg, IM
 - Induksjon med benzodiazepin (f.eks. midazolam) og dissociative midler (f.eks. ketamin);
 - Med beroligende middel (f.eks. acepromazin) og NSAID (meloksikam) eller sedativ (f.eks. $\alpha 2$ -agonist);
 - Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran i oksygen.

Dosering avhenger av ønsket analgetisk effekt og sedasjon, ønsket varighet av effekten og samtidig bruk av andre analgetika og anestetika.

I kombinasjon med andre preparater kan lavere doser brukes.

Av hensyn til sikker bruk med andre legemidler skal relevant produktliteratur konsulteres.

Proppen skal ikke punkteres mer enn 20 ganger.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

1,5 gang overdose førte til effektene som er beskrevet i punkt 3.6.

Katt: Ved overdoser (>2 mg/kg) kan følgende tegn observeres: salivasjon, eksitasjon, lammelse i bakben og tap av opprettingsrefleks. Anfall, krampe og hypoksi ble også observer hos noen katter. En dose på 4 mg/kg kan være fatalt hos katter. Respirasjonsdepresjon har vært beskrevet.
Hund: Respirasjonsdepresjon har vært beskrevet.

Metadon kan motvirkes av nalokson. Nalokson bør gis til effekt. Anbefalt startdose er 0,1 mg/kg.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QN02AC90

4.2 Farmakodynamikk

Strukturelt er metadon ikke i slekt med andre opiumbaserte analgetika og finnes som en racemisk blanding. Hver enantiomer har en separat virkningsmekanisme; d-isomeren motvirker nonkompetitivt NMDA-reseptoren og hindrer gjenopptak av norefinefrin; l-isomeren er en μ -opioidreseptoragonist. Det finnes to undertyper $\mu 1$ og $\mu 2$. Den analgetiske effekten av metadon antas å være mediert av både $\mu 1$ - og $\mu 2$ -undertypene, mens $\mu 2$ -undertypen synes å mediere respirasjonsdepresjon og hemming av gastrointestinal motilitet. $\mu 1$ -undergruppen fremkaller supraspinal analgesi og $\mu 2$ -reseptorene fremkaller spinal analgesi.

Metadon har evnen til å fremkalle dyp analgesi. Metadon kan også brukes som premedikasjon og kan hjelpe til ved fremkalling av sedasjon i kombinasjon med beroligende midler eller sedativer. Varighet av effekten kan variere fra 1,5 til 6,5 timer. Opioider medfører doseavhengig respirasjonsdepresjon. Svært høye doser kan føre til kramper.

4.3 Farmakokinetikk

Hos hunder absorberes metadon svært raskt (T_{max} 5–15 min) etter intramuskulær injeksjon på 0,3 til 0,5 mg/kg. T_{max} ser ut til å bli forlenget ved høyere doser noe som indikerer at økt dose synes å forlenge absorpsjonsfasen. Etter intramuskulær administrering til hund synes hastighet og grad av systemisk eksponering overfor metadon å være karakterisert av doseavhengig (lineær) kinetikk. Biotilgjengeligheten er høy og varierer mellom 65,4 og 100 %, med et gjennomsnittsestimat på 90 %. Etter subkutan administrering av 0,4 mg/kg absorberes metadon langsommere (T_{max} 15–140 min) og biotilgjengeligheten er 79 ± 22 %. Hos hunder er distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}) henholdsvis 4,84 og 6,11 L/kg hos hanner og hunner. Den terminale halveringstiden er i området 0,9 til 2,2 timer etter intramuskulær administrering og er uavhengig av dose og kjønn. Den terminale halveringstiden kan være noe lengre etter intravenøs administrering. Den terminale halveringstiden varierer mellom 6,4 til 15 timer etter subkutan administrering. Total plasmaclearance (CL) av metadon etter intravenøs administrering er høy, 2,92 til 3,56 L/h/kg eller ca. 70 % til 85 % av «cardiac plasma output» hos hunder (4,18 L/h/kg).

Også hos katter absorberes metadon raskt etter intramuskulær injeksjon (maksimumsverdier etter 20 min). Ved uaktsom subkutan administrering (eller ved administrasjon i et annet vev med dårlig vaskularisering) er absorpsjonen av preparatet langsommere. Den terminale halveringstiden er i

området 6 til 15 timer. Clearance er medium til lav med en gjennomsnittlig (sd) verdi på 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon har høy grad av proteinbinding (60 til 90 %). Opioider er lipofile og svake baser. Disse fysiokjemiske egenskapene fremmer intracellulær akkumulering. Derfor har opioider et stort distribusjonsvolum som i høy grad overstiger kroppens totale væske volumet. En liten mengde (3 til 4 % hos hunder) av den administrerte dosen skilles uendret ut i urinen. Resten metaboliseres i leveren og skilles deretter ut.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Skal ikke blandes med andre preparater unntatt oppløsningsvæskene som er nevnt i punkt 3.9. Preparatet er uforlikelig med injeksjonsvæsker som inneholder meloksikam eller andre ikke-vannholdige oppløsninger.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 36 måneder

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager

Holdbarhet etter fortynning i henhold til bruksanvisningen: 4 timer, beskyttet fra lys

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i original pakning for å beskytte mot lys.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Type beholder:

Klar, fargeløs glasshetteglass type I

Teflonbelagt gummipropp i bromobutyl, 20 mm

Aluminiumshette 20 mm

Pakningsstørrelse:

Pappeske som inneholder 1 hetteglass på 5, 10, 20, 25, 30 eller 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Le Vet. Beheer B.V.

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

5 mg/ml: MT nr. 13-9623
10 mg/ml: MT nr. 13-9624

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.07.2015

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

21.06.2024

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).