[Version 9.1,11/2024]

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Insistor vet. 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund og katt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:
Metadonhydroklorid 10 mg
(tilsvarer 8,9 mg metadon)

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	**Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet**
Metylparahydroksybenzoat (E 218)	1,0 mg
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg
Natriumklorid	
Natriumhydroksid (til pH justering)	
Saltsyre (til pH justering)	
Vann til injeksjonsvæsker	

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund og katt.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

- Analgesi.
- Premedikasjon før generell anestesi eller nevroleptanalgesi i kombinasjon med et nevroleptikum.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.
Skal ikke brukes til dyr med uttalt respirasjonssvikt.
Skal ikke brukes til dyr med alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon.

3.4 Særlige advarsler

På grunn av varierende individuell respons på metadon, bør dyr overvåkes regelmessig for å sikre tilstrekkelig effekt i ønsket tidsrom.
En grundig klinisk undersøkelse skal foretas før bruk av preparatet.
Hos katt ses pupillutvidelse lenge etter at den analgetiske effekten har opphørt. Det er derfor ikke en adekvat parameter for å vurdere klinisk effekt av tilført dose.

Greyhound kan trenge 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 i enkelte tilfeller medføre respirasjonsdepresjon, og som med andre opioider skal det utvises forsiktighet ved behandling av dyr med nedsatt respirasjonsfunksjon, eller hos dyr som får legemidler som kan medføre respirasjonsdepresjon. For å sikre sikker bruk av preparatet bør behandlede dyr overvåkes regelmessig, inkludert undersøkelse av hjerte- og respirasjonsfrekvens.

Siden metadon metaboliseres i leveren, kan effektens intensitet og varighet påvirkes hos dyr med nedsatt leverfunksjon.
Bruk av preparatet ved nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon eller sjokk kan medføre høyere risiko.
Sikkerhet ved bruk av metadon til hunder yngre enn 8 uker og katter yngre enn 5 måneder har ikke blitt vist.
Effekten av opioider ved hodeskade avhenger av skadetype og alvorlighetsgrad, samt respirasjonsstøtten som gis.
Sikkerhet ved bruk av metadon til katter med nedsatt allmenntilstand er ikke fullstendig klarlagt.
På grunn av risiko for eksitasjon, bør gjentatt administrering til katt foretas med forsiktighet.
Nytte/risikovurdering bør foretas av behandlende veterinær.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Metadon kan gi respirasjonsdepresjon som følge av søl på huden eller utilsiktet selvinjeksjon.
Unngå kontakt med hud, øyne og munn, og bruk ugjennomtrengelige hansker ved håndtering av preparatet. Ved søl på hud eller sprut i øynene, skyll umiddelbart med rikelige mengder vann.
Ta av tilsølte klær.
Personer med kjent hypersensitivitet overfor metadon bør unngå kontakt med preparatet.
Metadon kan forårsake dødfødsler. Preparatet skal ikke håndteres av gravide kvinner.
Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten, men IKKE KJØR BIL, siden sedasjon kan forekomme.
Til legen: Metadon er et opioid med toksisitet som kan medføre kliniske symptomer inkludert respirasjonsdepresjon eller apné, sedasjon, hypotensjon og koma. Dersom respirasjonsdepresjon oppstår, bør assistert ventilasjon igangsettes. Administrering av opioidantagonisten nalokson anbefales for å reversere symptomene.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Katt:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Respirasjonsdepresjon Slikking av lepper[1], Ufrivillig defekasjon[1], Diaré[1], Eksitasjon[1], Vokalisering[1] Urinering[1] Mydriasis[1], Hyperalgesi Hypertermi

Alle reaksjoner var forbigående.
[1] Mild

Hund:

Svært vanlige	Respirasjonsdepresjon, Pesing[1], Uregelmessig respirasjon[1]

(> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Bradykardi Slikking av lepper[1], Hypersalivasjon[1], Ufrivillig defekasjon[2] Vokalisering[1] Hypotermi[1], Urinering[2] Skjelving[1], Fiksert blikk[1]

Alle reaksjoner var forbigående.
[1] Mild
[2] Kan forekomme i løpet av den første timen etter dosering

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 lokale representanten eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegivning eller egglegging

Drektighet og diegivning:
Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegivning er ikke klarlagt.
Metadon passerer over placenta.
Studier i laboratoriedyr har vist tegn på bivirkninger med effekt på reproduksjon.
Bruk til drektige eller diegivende dyr er ikke anbefalt.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

For samtidig bruk med nevroleptika, se pkt. 3.9.
Metadon kan forsterke virkningen av analgetika, CNS dempende legemidler og legemidler som medfører respirasjonsdepresjon.
Bruk av preparatet samtidig eller rett etter buprenorfin kan føre til manglende effekt.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Hund: Intravenøs, intramuskulær, eller subkutan bruk.
Katt: Intramuskulær bruk.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

Analgesi
Hund: 0,5 – 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, s.c., i.m. eller i.v. (tilsvarer 0,05 – 0,1 ml/kg)
Katt: 0,3 – 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, i.m. (tilsvarer 0,03 – 0,06 ml/kg)
For å sikre nøyaktig dosering til katt, bør det brukes en kalibrert sprøyte ved administrering av preparatet.

Siden respons på metadon varierer individuelt og delvis er avhengig av dosering, pasientens alder, individuelle forskjeller med hensyn til smerteføIsomhet og allmenntilstand, bør optimalt doseringsregime tilpasses individuelt.
Hos hund inntrer effekt 1 time etter subkutan administrasjon, omtrent 15 minutter etter intramuskulær injeksjon og innen 10 minutter etter intravenøs injeksjon. Effektens varighet er ca. 4 timer etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon.
Hos katt inntrer effekt 15 minutter etter intramuskulær administrasjon, og gjennomsnittlig effektvarighet er 4 timer.
Dyret skal undersøkes regelmessig for å vurdere om ytterligere analgesi er nødvendig.

Premedikasjon og/eller nevroleptanalgesi

Hund:
Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg – 1 mg/kg kroppsvekt, i.v., s.c. eller i.m. (tilsvarer 0,05 ml/kg – 0,1 ml/kg)

Kombinasjoner, f.eks.:

- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvekt, i.v. (tilsvarer 0,05 ml/kg) + f.eks. midazolam eller diazepam
  Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran i oksygen.

- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvekt, i.v. (tilsvarer 0,05 ml/kg) + f.eks. acepromazin
  Induksjon med tiopental eller propofol inntil effekt, vedlikehold med isofluran i oksygen eller induksjon med diazepam og ketamin.

- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg – 1,0 mg/kg kroppsvekt, i.v. eller i.m. (tilsvarer 0,05 ml/kg – 0,1 ml/kg) + α2 agonist (f.eks. xylazin eller medetomidin)
  Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran i oksygen i kombinasjon med fentanyl eller total intravenøs anestesi (TIVA) protokoll: vedlikehold med propofol i kombinasjon med fentanyl.

TIVA protokoll: induksjon med propofol, inntil effekt. Vedlikehold med propofol og remifentanil.
Kjemisk-fysisk kompatibilitet er kun vist for fortynning 1:5 med følgende infusjonsvæsker: natriumklorid 0,9 % oppløsning, Ringers løsning, Ringer laktat og glukose 5 % oppløsning.

Katt:

- Metadonhydroklorid 0,3 mg/kg – 0,6 mg/kg kroppsvekt, i.m. (tilsvarer 0,03 ml/kg – 0,06 ml/kg)
  - Induksjon med benzodiazepin (f.eks. midazolam) og dissosiativum (f.eks. ketamin)
  - Sammen med beroligende legemiddel (f.eks. acepromazin) og NSAID (meloksikam) eller sedativum (f.eks. α2 agonist).
  -Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran i oksygen.

Dosering avhenger av ønsket grad av analgesi og sedasjon, ønsket varighet av effekt og samtidig bruk av andre analgetika og anestetika.
I kombinasjon med andre preparater kan lavere doser brukes.
For sikker bruk med andre preparater, se relevant produktlitteratur.

Gummiproppen skal ikke punkteres mer enn 20 ganger.

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

1,5 ganger overdose medførte effektene beskrevet under pkt. 3.6.
Katt: Ved overdosering (> 2 mg/kg) kan følgende symptomer observeres: økt salivasjon, eksitasjon, bakbensparalyse og tap av opprettingsrefleks. Anfall, kramper og hypoksi er sett hos noen katter. En dose på 4 mg/kg kan være fatalt for katter. Respirasjonsdepresjon er beskrevet.
Hund: Respirasjonsdepresjon er beskrevet.
Metadon kan motvirkes av nalokson. Nalokson skal gis inntil effekt. Det anbefales en startdose på 0,1 mg/kg intravenøst.

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: QN02A C90

4.2 Farmakodynamikk

Metadon er ikke strukturelt beslektet med andre opiumderivat-analgetika og foreligger som en racemisk blanding. Hver enantiomer har en separat virkningsmekanisme; d isomeren er en ikke-kompetitiv NMDA reseptorantagonist og noradrenalinreopptakshemmer; l isomeren er en μ opioidreseptoragonist.
Det er to subtyper: μ_1 og μ_2. Den analgetiske effekten til metadon antas å medieres av både μ_1- og μ_2-subtypen, mens μ_2-subtypen synes å mediere respirasjonsdepresjon og hemming av gastrointestinal motilitet. μ_1-subtypen gir supraspinal analgesi og μ_2-reseptorene gir spinal analgesi.
Metadon har evne til å gi dyp analgesi. Det kan også brukes som premedikasjon, og det kan bidra til sedasjon i kombinasjon med beroligende legemidler eller sedativa. Effektens varighet kan variere fra 1,5 til 6,5 timer. Opioider gir en doseavhengig respirasjonsdepresjon. Svært høye doser kan medføre kramper.

4.3 Farmakokinetikk

Hos hund absorberes metadon svært raskt (T_{max} 5 – 15 min) etter intramuskulær injeksjon av 0,3 mg/kg til 0,5 mg/kg. T_{max} inntrer ofte senere ved høyere dosenivåer, noe som indikerer at en doseøkning ofte forlenger absorpsjonsfasen. Hastighet og grad av systemisk eksponering av metadon hos hund synes å ha doseuavhengig (lineær) kinetikk etter intramuskulær administrasjon. 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 hund var distribusjonsvolumet ved steady state (V_{ss}) 4,84 og 6,11 l/kg hos henholdsvis hannhund og tispe. Den terminale halveringstiden er i området 0,9 til 2,2 timer etter intramuskulær administrasjon, og er uavhengig av dose og kjønn. Terminal halveringstid kan være noe lengre etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid varierer mellom 6,4 til 15 timer etter subkutan administrasjon. Total plasmaclearance (CL) av metadon etter intravenøs administrasjon er høy: 2,92 til 3,56 l/time/kg eller ca. 70 % til 85 % av hjertets minuttvolum hos hund (4,18 l/time/kg).

Hos katt absorberes også metadon raskt etter intramuskulær injeksjon (maksimale verdier etter 20 minutter), men hvis preparatet utilsiktet administreres subkutant (eller i et annet dårlig vaskularisert område) vil absorbsjonen være langsommere. Terminal halveringstid er i området 6 til 15 timer. Clearance er medium til lav med en gjennomsnittsverdi (sd) på 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon har høy proteinbindingsgrad (60 % til 90 %). Opioider er lipofile og svake baser. Disse fysikalske og kjemiske egenskapene bidrar til intracellulær akkumulering. Derfor har opioider et stort distribusjonsvolum, som langt overskrider kroppens totale væskevolum. En liten mengde (3 % til 4 % hos hund) av administrert dose skilles ut uendret i urin, og resten metaboliseres i lever og skilles deretter ut.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Skal ikke blandes med andre preparater, unntatt infusjonsvæsker angitt i pkt. 3.9.

Preparatet er uforlikelig med injeksjonsvæsker som inneholder meloksikam, og andre ikke vandige oppløsninger.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager.
Holdbarhet etter fortynning i henhold til bruksanvisningen: Kjemisk og fysikalsk stabilitet av fortynninger er vist i 24 timer ved 25 °C, beskyttet mot lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør fortynninger brukes umiddelbart.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Gjennomsiktig hetteglass i glass med grå, belagt klorbutylgummipropp og aluminiums lokk eller vippelokk i aluminium/plast.

Pakningsstørrelser: 5 ml, 5 x 5 ml, 10 ml, 5 x 10 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

VetViva Richter GmbH

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

17-11721

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

02.07.2018

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

08.05.2025

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

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