LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

2. maj 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Insistor Vet., injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30781

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Insistor Vet.

Lægemiddelform: Injektionsvæske, opløsning
Styrke: 10 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktive stof:
Methadonhydrochlorid 10 mg
(svarende til 8,9 mg methadon)

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Methylparahydroxybenzoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,2 mg
Natriumchlorid	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Saltsyre (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar farveløs til svagt gul opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund og kat.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

- Analgesi
- Præmedicinering til generel anæstesi eller neuroleptanalgesi i kombination med et neuroleptisk lægemiddel

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Må ikke anvendes til dyr med fremskreden respirationsinsufficiens.
Må ikke anvendes til dyr med svær lever- og nyredysfunktion.

3.4 Særlige advarsler

På grund af det varierende individuelle respons på methadon, bør dyrene overvåges regelmæssigt for at sikre tilstrækkelig virkning i den ønskede virkningsvarighed.
Dyrene skal før anvendelse af veterinærlægemidlet gennemgå en grundig klinisk undersøgelse.
Hos katte ses pupildilatation længe efter, at den analgetiske virkning har fortaget sig. Det er derfor ikke et passende parameter til vurdering af klinisk virkning af den administrerede dosis.
Mynder kan have brug for højere doser end andre racer for at opnå effektive plasmaniveauer.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Methadon kan lejlighedsvis forårsage respirationsdepression, og som ved andre opioider skal der udvises forsigtighed ved behandling af dyr med nedsat respirationsfunktion eller dyr som får behandling med respirationshæmmende medicin. For at sikre sikker anvendelse af veterinærlægemidlet skal behandlede dyr overvåges regelmæssigt, herunder undersøgelse af hjertefrekvens og respirationsfrekvens.

Da methadon metaboliseres i leveren, kan dets styrke og virkningsvarighed være påvirket hos dyr med nedsat leverfunktion.
I tilfælde af nyre-, hjerte- eller leverdysfunktion eller shock kan der være større risiko forbundet med brugen af veterinærlægemidlet.
Sikkerheden ved methadon er ikke blevet vist hos hunde yngre end 8 uger og katte yngre end 5 måneder.
Virkningen af et opioid på en hovedskade afhænger af typen og sværhedsgraden af skaden og den leverede respirationsstøtte.
Sikkerheden er ikke blevet fuldt vurderet hos klinisk svækkede katte. På grund af risikoen for excitation bør gentagen administration hos katte anvendes med forsigtighed.

Benefit/risk-forholdet ved anvendelse af veterinærlægemidlet skal vurderes af den behandlende dyrlæge.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Methadon kan forårsage respirationsdepression efter kontakt med huden eller utilsigtet selvinjektion. Undgå kontakt med hud, øjne og mund, og bær impermeable handsker ved håndtering af veterinærlægemidlet. I tilfælde af utilsigtet kontakt med huden eller sprøjt i øjnene vaskes straks med store mængder vand. Fjern kontamineret beklædning.
Ved overfølsomhed over for methadon bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås.
Methadon har potentiale til at forårsage dødfødsler. Gravide kvinder rådes til ikke at håndtere veterinærlægemidlet.
I tilfælde af utilsigtet selvinjektion skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen, men UNDLAD AT KØRE BIL, da der kan forekomme sedation.
Til lægen: Methadon er et opioid, hvis toksicitet kan forårsage kliniske virkninger, herunder respirationsdepression eller apnø, sedation, hypotension og koma. Ved forekomst af respirationsdepression skal der iværksættes kontrolleret respirationsstøtte.
Administration af opioidantagonisten naloxon anbefales til reversering af symptomerne.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Katte:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Respirationsdepression Læbeslikning[1], Ufrivillig defækation[1], Diarré[1], Excitation[1], Vokalisering[1] Urinering[1], Mydriasis[1], Hyperalgesi Hypertermi[1]

Alle reaktioner var forbigående
[1] Mild

Hunde:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Respirationsdepression, Gispning[1], Uregelmæssig respiration[1] Bradykardi Læbeslikning[1], Hypersalvation[1], Ufrivillig defækation[2] Vokalisering[1], Hypotermi[1], Urinering[2] Tremor[1], Fikseret stirren[1]

Alle reaktioner var forbigående.
[1] Mild
[2] Kan forekomme inden for den første time efter indgift.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og diegivning:
Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt.
Methadon diffunderer over placenta.
Studier med laboratoriedyr har afsløret reproduktionsmæssige bivirkninger.
Anvendelse frarådes under drægtighed eller diegivning.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

For oplysninger om anvendelse sammen med neuroleptika henvises til pkt. 3.9.
Methadon kan forstærke virkningerne af analgetika, hæmmere af centralnervesystemet og stoffer, der forårsager respirationsdepression. Anvendelse af veterinærlægemidlet sammen med eller efter anvendelse af buprenorphin kan medføre manglende virkning.

3.9 Administrationsveje og dosering

Hunde: Intravenøs, intramuskulær eller subkutan anvendelse.
Katte: Intramuskulær anvendelse.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt.

Analgesi
Hunde: 0,5 til 1 mg methadon-HCl pr. kg legemsvægt, s.c., i.m. eller i.v. (svarende til 0,05 til 0,1 ml/kg)
Katte: 0,3 til 0,6 mg methadon-HCl pr. kg legemsvægt, i.m. (svarende til 0,03 til 0,06 ml/kg)
For at sikre en nøjagtig dosering til katte skal der anvendes en korrekt kalibreret sprøjte til administrering af veterinærlægemidlet.

Da det individuelle respons på methadon varierer og er delvist afhængigt af dosis, patientens alder, individuelle forskelle i smerteføls omhed og den generelle tilstand, skal den optimale doseringsplan fastlægges individuelt.
Hos hunde indtræder virkningen 1 time efter subkutan administration, ca. 15 minutter efter intramuskulær injektion og inden for 10 minutter efter intravenøs injektion. Varigheden af virkningen er ca. 4 timer efter intramuskulær eller intravenøs administration.
Hos katte indtræder virkningen ved intramuskulær administration efter 15 minutter, og varigheden af virkningen er i gennemsnit 4 timer.
Dyret skal undersøges regelmæssigt for at vurdere, om der efterfølgende er brug for yderligere analgesi.

Præmedicinering og/eller neuroleptanalgesi
Hunde:
Methadon-HCl 0,5-1 mg/kg legemsvægt, i.v., s.c. eller i.m. (svarende til 0,05 til 0,1 ml/kg)

Eksempler på kombinationer:
- Methadon-HCl 0,5 mg/kg legemsvægt, i.v. (svarende til 0,05 ml/kg) + f.eks. midazolam eller diazepam

Induktion med propofol, vedligeholdelse med isofluran i oxygen.

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg legemsvægt, i.v. (svarende til 0,05 ml/kg) + f.eks. acepromazin

Induktion med thiopenton eller propofol til virkning, vedligeholdelse med isofluran i oxygen eller induktion med diazepam og ketamin.

- Methadon-HCl 0,5-1,0 mg/kg legemsvægt, i.v. eller i.m. (svarende til 0,05 til 0,1 ml/kg) + α_2-agonist (f.eks. xylazin eller medetomidin)

Induktion med propofol, vedligeholdelse med isofluran i oxygen i kombination med fentanyl eller total intravenøs anæstesi (TIVA)-protokol, vedligeholdelse med propofol i kombination med fentanyl.

TIVA-protokol: Induktion med propofol til virkning, vedligeholdelse med propofol og remifentanil.
Kemisk-fysisk forligelighed er kun blevet vist for fortyndinger 1:5 med følgende infusionsvæsker, opløsninger: Natriumchlorid 0,9 %, Ringers væske, Ringer-laktat og glucose 5 %.

Katte:
- Methadon-HCl 0,3 til 0,6 mg/kg legemsvægt, i.m. (svarende til 0,03 til 0,06 ml/kg)

-Induktion med benzodiazepin (f.eks. midazolam) og et dissociativ (f.eks. ketamin).
-Med et beroligende middel (f.eks. acepromazin) og NSAID (meloxicam) eller sedativ (f.eks. α_2-agonist).
-Induktion med propofol, vedligeholdelse med isofluran i oxygen.

Doserne afhænger af den ønskede grad af analgesi og sedation, den ønskede varighed af virkning og samtidig anvendelse af andre analgetika og anæstetika.
Når det kombineres med andre veterinærlægemidler, kan der anvendes lavere doser.
For sikker anvendelse sammen med andre veterinærlægemidler henvises til den relevante produktlitteratur.

Proppen må ikke punkteres mere end 20 gange.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

En 1,5 gange overdosis resulterede i de virkninger, der er beskrevet i pkt. 3.6.
Katte: I tilfælde af overdoser (> 2 mg/kg) kan følgende tegn observeres: forøget spytflåd, excitation, bagbensparalyse og tab af balancerefleks. Krampeanfald, konvulsion og hypoksi blev også registreret hos nogle katte. En dosis på 4 mg/kg kan eventuelt være dødelig for katte. Respirationsdepression er blevet beskrevet.
Hunde: Respirationsdepression er blevet beskrevet.
Methadon kan antagoniseres ved hjælp af naloxon. Naloxon bør gives til virkning. En startdosis på 0,1 mg/kg i.v. anbefales.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:
QN02AC90

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Methadon er strukturelt ikke beslægtet med andre opiumafledte analgetika og findes som en racemisk blanding. Hver af enantiomererne har forskellige virkningsmåder. d-isomeren antagoniserer non-kompetitivt NMDA-receptoren og hæmmer genoptagelse af norepinephrin. l-isomeren er en μ-opioidreceptoragonist.
Der er to undertyper, μ_1 og μ_2. De analgetiske virkninger af methadon menes at blive medieret af både μ_1- og μ_2-undertypen, hvorimod μ_2-undertypen ser ud til at mediere respirationsdepression og hæmning af gastrointestinal motilitet. μ_1-undertypen frembringer supraspinal analgesi, og μ_2-receptorer frembringer spinal analgesi.
Methadon har evnen til at frembringe kraftig analgesi. Det kan også anvendes til præmedicinering, og det kan medvirke til frembringelse af sedation i kombination med beroligende midler eller sedativer. Varigheden af virkningerne kan variere fra 1,5 til 6,5 timer. Opioider frembringer en dosisafhængig respirationsdepression. Meget høje doser kan medføre krampeanfald.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Hos hunde absorberes methadon meget hurtigt (T_{max} 5-15 minutter) efter intramuskulær injektion af 0,3 til 0,5 mg/kg. T_{max} har en tendens til at være senere ved de højere dosisniveauer, hvilket indikerer, at en øgning af dosis har en tendens til at forlænge absorptionsfasen. Hastigheden og graden af systemisk eksponering for methadon hos hunde har vist sig at være kendetegnet ved en dosis-uafhængig (lineær) kinetik efter intramuskulær administration. Biotilgængeligheden er høj og ligger i intervallet mellem 65,4 og 100 % med et middelæstimat på 90 %. Efter subkutan administration af 0,4 mg/kg absorberes methadon langsommere (T_{max} 15-140 minutter) og biotilgængeligheden er 79 ± 22 %.

Hos hunde var fordelingsvolumenet ved steady-state (V_{ss}) 4,84 og 6,11 l/kg hos henholdsvis hanner og hunner. Den terminale halveringstid ligger i intervallet fra 0,9 til 2,2 timer efter intramuskulær administration og er uafhængig af dosis og køn. Den terminale halveringstid kan være lidt længere efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid ligger i intervallet fra 6,4 til 15 timer efter subkutan administration. Total

plasma-clearance (CL) af methadon efter intravenøs administration er høj, 2,92 til 3,56 l/t/kg eller ca. 70 % til 85 % af hjertets plasma-output hos hunde (4,18 l/t/kg).

Hos katte absorberes methadon også hurtigt efter intramuskulær injektion (maksimumværdier forekommer ved 20 minutter). Absorptionen vil dog være langsommere, hvis veterinærlægemidlet utilsigtet administreres subkutant (eller i et andet dårligt vaskulariseret område). Den terminale halveringstid ligger i intervallet fra 6 til 15 timer. Clearance er middel til lav med en gennemsnitsværdi (SD) på 9,06 (3,3) ml/kg/minut.

Methadon er stærkt proteinbundet (60 % til 90 %). Opioider er lipofile og svage baser. Disse fysisk-kemiske egenskaber begunstiger intracellulær akkumulering. Som følge heraf har opioider et stort fordelingsvolumen, som meget overstiger det samlede kropsvæske. En lille mængde (3 % til 4 % hos hunde) af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen. Den resterende del metaboliseres i leveren og udskilles efterfølgende.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Må ikke blandes med andre veterinærlægemidler undtagen de infusionsopløsninger, der er anført i pkt. 3.9.
Veterinærlægemidlet er uforligeligt med injektionsvæsker, der indeholder meloxicam eller en anden ikke-vandig opløsning.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.
Opbevaringstid efter fortynding ifølge anvisning: Der er vist kemisk og fysisk stabilitet af fortyndingerne i 24 timer ved 25 °C beskyttet mod lys. Af mikrobiologiske hensyn skal fortyndingerne anvendes straks.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette veterinærlægemiddel.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Klart hætteglas i glas med grå, belagt chlorbutylgummiprop og aluminiumslåg eller aluminium/plastik-flip-off-låg.

Pakningstørrelse: 1 × 5 ml, 5 × 5 ml, 1 × 10 ml, 5 × 10 ml
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Østrig

Repræsentant:
Salfarm Danmark A/S
Nordager 19
6000 Kolding
Danmark

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

59565

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

25. april 2018

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

2. maj 2025

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

A§4 - Kopieringspligtigt

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).