

20. april 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Insistor Vet., injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
30781

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Insistor Vet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml indeholder:

Aktive stof:

Methadonhydrochlorid 10 mg
(svarende til 8,9 mg methadon)

Hjælpestoffer:

Methylparahydroxybenzoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,2 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning
Klar farveløs til svagt gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Hunde og katte.

4.2 Terapeutiske indikationer

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

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til dyr med fremskreden respirationsinsufficiens.

Bør ikke anvendes til dyr med svær lever- og nyredysfunktion.

4.4 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 lægemidlet 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.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Methadon kan lejlighedsvis forårsage respirationsdepression, og der skal som ved andre opioider udvises forsigtighed ved behandling af dyr med nedsat respirationsfunktion eller ved samtidig behandling med respirationshæmmende medicin. For at sikre anvendelsen af lægemidlet 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.

Der kan i tilfælde af nyre-, hjerte- eller leverdysfunktion eller shock være en større risiko forbundet med brugen af lægemidlet.

Sikkerheden ved methadon er ikke blevet vist hos hunde på under 8 uger og katte på under 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 lægemidlet skal vurderes af den behandlende dyrlæge.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Methadon kan forårsage respirationsdepression efter kontakt med huden eller uforsætlig selvinjektion. Undgå kontakt med hud, øjne og mund, og bær impermeable handsker ved håndtering af lægemidlet. I tilfælde af kontakt med huden eller sprøjt i øjnene vaskes straks med store mængder vand. Fjern kontamineret beklædning.

Ved overfølsomhed over for methadon bør kontakt med lægemidlet undgås. Methadon har potentiale til at forårsage dødfødsler. Gravide kvinder rådes til ikke at håndtere lægemidlet. I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen, men UNDLAD AT KØRE BIL, da der kan forekomme sedation.

RÅD TIL LÆGER: 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 revertering af symptomerne.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er meget almindelige bivirkninger, der er observeret efter administration af lægemidlet:

Katte: Respirationsdepression kan forekomme. Lette excitatoriske reaktioner er observeret: læbeslikning, stemmebrug, vandladning, defækation, pupildilatation, hypertermi og diarré. Hyperalgesi er blevet rapporteret. Alle reaktioner var forbigående.

Hunde: Respirationsdepression og bradykardi kan forekomme. Lette reaktioner er observeret: gispning, læbeslikning, spytlåd, stemmebrug, uregelmæssig vejtrækning, hypotermi, fikseret stirren og kropsrysten. Lejlighedsvis vandladning og defækation kan forekomme inden for den første time efter indgift. Alle reaktioner var forbigående.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Methadon diffunderer over placenta.

Studier med laboratoriedyr har vist reproduktionsmæssige bivirkninger.

Sikkerheden af lægemidlet under drægtighed og diegivning er ikke blevet undersøgt i dyrearterne, som lægemidlet er beregnet til. Anvendelse frarådes under drægtighed eller diegivning.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

For oplysninger om anvendelse sammen med neuroleptika henvises til pkt. 4.9.

Methadon kan forstærke virkningerne af analgetika, hæmmere af centralnervesystemet og stoffer, der forårsager respirationsdepression. Anvendelse af lægemidlet sammen med eller efter anvendelse af buprenorphin kan medføre manglende virkning.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Før administration skal kropsvægten bestemmes nøjagtigt.

Analgesi

Hunde: 0,5 til 1 mg methadon-HCl pr. kg kropsvægt, 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 kropsvægt, 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 lægemidlet.

Da det individuelle respons på methadon varierer og er delvist afhængigt af dosis, patientens alder, individuelle forskelle i smertefølsomhed 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 kropsvægt, 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 kropsvægt, 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 kropsvægt, 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 kropsvægt, 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 remifentanyl.

Kemisk-fysisk forlidelighed 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 kropsvægt, 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 lægemidler, kan der anvendes lavere doser.

For sikker anvendelse sammen med andre veterinærlægemidler henvises til den relevante produktliteratur.

Proppen må ikke punkteres mere end 20 gange.

4.10 Overdosering

En 1,5 gange overdosis resulterede i de virkninger, der er beskrevet i pkt. 4.6.

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.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Diphenylpropylaminderivater

ATCvet-kode: QN02AC90

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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 middelhastimat 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 lægemidlet utilsigtet administreres subkutan (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 fysiske-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.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Må ikke blandes med andre lægemidler til dyr undtagen de infusionsopløsninger, der er anført i pkt. 4.9.

Lægemidlet er uforligeligt med injektionsvæsker, der indeholder meloxicam eller en anden ikke-vandig opløsning.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 3 år.

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.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballage

Klart glashætteglas med grå, belagt chlorbutylgummiprop og aluminium låg 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.

- 6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald**
Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Østrig
- Repræsentant**
Salfarm Danmark A/S
Nordager 19
6000 Kolding
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
59565
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
25. april 2018
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
20. april 2023
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
A§4 (kopieringspligtigt)