

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Zenalpha 0,5 mg/ml + 10 mg/ml injektionsvæske, opløsning til hunde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder:

### Aktive stoffer:

Medetomidinhydrochlorid	0,5 mg (svarende til 0,425 mg medetomidin)
Vatinoxanhydrochlorid	10 mg (svarende til 9,2 mg vatinoxan)

### Hjælpestoffer:

Methylparahydroxybenzoat (E218)	1,8 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,2 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, svagt gul til gul eller gulbrun opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

### 4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Fiksering, sedation og analgesi ved udførelse af ikke-invasive, ikke-smertefulde eller let smertefulde indgreb og undersøgelser, der højst skal vare 30 minutter.

### 4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes til dyr med kardiovaskulære sygdomme, luftvejssygdomme eller nedsat lever- eller nyrefunktion.

Må ikke anvendes til dyr, der er i chok eller alvorligt svækkede.

Må ikke anvendes til dyr, som har eller er i risiko for at udvikle hypoglykæmi.

Må ikke anvendes som præanæstetisk lægemiddel.

Må ikke anvendes til katte.

### 4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Nervøse eller ophidsede hunde med høje niveauer af endogene katekolaminer kan udvise nedsat farmakologisk respons på alfa-2-adrenoceptoragonister som medetomidin (manglende virkning). Hos urolige dyr kan den sedative/analgetiske virkning sætte ind langsommere, eller dybden og varigheden af virkningen kan være reduceret eller ikke-eksisterende. Hunden bør derfor have mulighed for at

falde til ro før påbegyndelsen af behandlingen og hvile roligt efter administration af produktet, indtil der er tegn på sedation.

#### **4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

I mangel af tilgængelige data bør behandling af hvalpe under 4,5 måneder baseres på den ansvarlige dyrlæges vurdering af fordele og risici.

Det anbefales, at hunde er fastende i henhold til den aktuelt anbefalede bedste praksis (f.eks. 4-6 timer for raske hunde) før behandling med dette veterinærlægemiddel. Der kan gives vand.

Dyrene bør overvåges hyppigt for kardiovaskulær funktion og kropstemperatur under sedation og restitution.

En række kardiovaskulære virkninger (f.eks. bradykardi, hjertearytmier, såsom andengrads AV-blok eller ventrikulære *escape*-komplekser) kan ses efter behandling.

I løbet af 15-45 minutter efter behandlingen vil blodtrykket sandsynligvis falde med ca. 30-50 % i forhold til niveauet før behandlingen. Takykardi med normalt blodtryk kan observeres fra ca. en time efter behandling og kan vare op til seks timer. Derfor bør der helst foretages hyppig monitorering af den kardiovaskulære funktion, indtil takykardien er forsvundet.

Der kan forventes et fald i kropstemperaturen på ca. 1-2 °C efter administration.

I tilfælde af hypotermi kan dette vare længere end sedation og analgesi.

For at forebygge hypotermi skal behandlede dyr holdes varme og ved en konstant temperatur under indgrebet, og indtil de er kommet sig helt.

Medetomidin kan forårsage apnø og/eller hypoxæmi. Denne virkning vil sandsynligvis blive forstærket, hvis det anvendes i kombination med opioide lægemidler. Der bør i alle tilfælde foretages hyppig overvågning af vejrtrækningsfunktionen. Det tilrådes også, at der er ilt let tilgængeligt i tilfælde af, at der opstår eller er formodning om hypoxæmi.

Den bedøvelse, der opnås med veterinærlægemidlet, kan vare kortere end den sedative effekt.

Supplerende smertebehandling bør gives efter behov.

Spontan muskelrysten eller spontane muskeltrækninger kan forventes hos nogle hunde.

##### Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Utilsigtet eksponering kan medføre sedation og ændringer i blodtrykket. Der skal udvises forsigtighed ved administration af lægemidlet for at undgå utilsigtet selvinjektion eller kontakt med hud, øjne eller slimhinder. Passende fastholdelse af dyret anbefales, da nogle dyr kan reagere på injektionen (f.eks. en forsvarsreaktion).

Gravide kvinder bør indgive veterinærlægemidlet med særlig forsigtighed for at undgå selvinjektion, da der kan forekomme sammentrækninger af livmoderen og fald i fosterets blodtryk efter utilsigtet systemisk eksponering.

Personer med kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne bør udvise forsigtighed ved administration af veterinærlægemidlet.

Ved utilsigtet selvinjektion eller indtagelse skal der straks søges lægehjælp, og indlæggssedlen skal vises til lægen, men du **MÅ IKKE KØRE BIL**.

I tilfælde af kontakt med hud eller slimhinder skal den eksponerede hud vaskes umiddelbart efter eksponeringen med store mængder vand, og forurenet tøj, der har været i direkte kontakt med huden, skal fjernes. I tilfælde af øjenkontakt skylles med rigeligt vand. Søg lægehjælp, hvis der opstår symptomer.

Til lægen: Veterinærlægemidlet indeholder medetomidin, en alfa-2-adrenoceptoragonist, i kombination med vatinoxan, en perifert selektiv alfa-2-adrenoceptorantagonist. Symptomer efter absorption kan omfatte kliniske effekter, såsom dosisafhængig sedation, respirationsdepression, bradykardi, hypotension, mundtørhed og hyperglykæmi. Ventrikulære arytmier er også blevet rapporteret. Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer bør behandles symptomatisk.

#### **4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Hypotermi, bradykardi og takykardi blev meget ofte observeret i sikkerhedsstudier og kliniske studier. Diarré/colitis og muskeltremor sås hyppigt. Opkastning/kvalme og ufrivillig afføring var ikke-almindeligt forekommende. Hjerterytmier, såsom andengrads AV-blok og ventrikulære *escape*-komplekser, sås meget hyppigt i sikkerhedsmæssige laboratorieundersøgelser. Der er i sikkerhedsmæssige laboratorieundersøgelser meget sjældent set sclera-injektion.

Alle ovennævnte bivirkninger var forbigående/forsvandt uden behandling, dog blev der sørget for ekstern opvarmning, hvor det var påkrævet i tilfælde af hypotermi.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr)
- Almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelig (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1 000 behandlede dyr)
- Sjælden (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10 000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10 000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

#### **4.7 Anvendelse under drægtighed eller laktation**

Lægemidlets sikkerhed hos hunde, der er drægtige eller diegivende, eller hos hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data om anvendelse af vatinoxan til avlsdyr. Publicerede data fra laboratoriedyr viser ingen direkte reproduktions- eller udviklingstoksicitet for medetomidin. Anvendelse af veterinærlægemidlet anbefales derfor ikke til drægtige eller diegivende dyr.

#### **4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Brug af andre CNS-depressiva og/eller vasodilaterende lægemidler forventes at forstærke virkningen af veterinærlægemidlet, og en passende dosisreduktion bør foretages efter dyrlægens vurdering af benefit/risk-forholdet.

På grund af den forventede hurtige restitution efter sedation med dette veterinærlægemiddel er rutinemæssig administration af atipamezol ikke indiceret efter veterinærlægemidlet. Intramuskulær administration af atipamezol (30 minutter efter administration af veterinærlægemidlet) er blevet undersøgt i et studie, der omfattede et begrænset antal dyr. Da takykardi blev observeret hos 50 % af dyrene efter administration af atipamezol, tilrådes tæt overvågning af hjertefrekvensen under restitution i de tilfælde, hvor administration af atipamezol vurderes at være klinisk nødvendig.

#### **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

Til intramuskulær anvendelse.

Dosen afhænger af legemsoverfladen. Dosen skal svare til administration af 1 mg medetomidin og 20 mg vatinoxan pr. kvadratmeter legemsoverflade (m<sup>2</sup>).

**Beregn dosen ved hjælp af 1 mg/m<sup>2</sup> medetomidin, eller brug doseringstabellen nedenfor. Bemærk, at dosen i mg/kg falder i takt med, at kropsvægten stiger.**

Det anbefales at bruge en sprøjte med passende graduering for at sikre nøjagtig dosering ved administration af små mængder.

For at sikre korrekt dosering skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt.

Tabel 1. Dosisvolumen baseret på kropsvægt

<b>Hundens kropsvægt</b>	<b>Dosisvolumen</b>
<b>kg</b>	<b>ml</b>
3,5-4	0,4
4,1-5	0,6
5,1-7	0,7
7,1-10	0,8
10,1-13	1,0
13,1-15	1,2
15,1-20	1,4
20,1-25	1,6
25,1-30	1,8
30,1-33	2,0
33,1-37	2,2
37,1-45	2,4
45,1-50	2,6
50,1-55	2,8
55,1-60	3,0
60,1-65	3,2
65,1-70	3,4
70,1-80	3,6
> 80	3,8

Readministration af veterinærlægemidlet ved hjælp af det samme indgreb er ikke vurderet, og derfor bør veterinærlægemidlet ikke indgives igen ved hjælp af det samme indgreb.

Gummiproppen må højst gennembrydes 15 gange.

#### **4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt**

Administration af veterinærlægemidlet i en dosis på 3 og 5 gange den anbefalede dosis medførte en let forlænget sedation og en større grad af reduktion i gennemsnitligt arteriestryk og rektaltemperatur. Overdosering kan øge forekomsten af sinustakykardi under restitution.

Atipamezol kan administreres for at ophæve virkningerne på centralnervesystemet og de fleste kardiovaskulære virkninger af medetomidin, bortset fra hypotension. Passende hjertelungestøtte bør om nødvendigt initieres.

#### **4.11 Tilbageholdelsestid**

Ikke relevant.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Psycholeptica, hypnotica og sedativa.  
ATCvet-kode: QN05CM99

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Medetomidin er en potent og selektiv alfa-2-adrenoceptoragonist, som hæmmer frigivelsen af noradrenalin fra noradrenerge neuroner og forårsager sedation og analgesi. Disse virkninger er dosisafhængige, hvad angår dybde og varighed. Medetomidin er en racemisk blanding, der indeholder den aktive enantiomer dexmedetomidin og den inaktive enantiomer levomedetomidin. I centralnervesystemet hæmmes den sympatiske neurotransmission, og bevidsthedsniveauet falder. Respirationsfrekvensen og kropstemperaturen kan også falde. I periferien stimulerer medetomidin alfa-2-adrenoceptorer i karrenes glatte muskulatur, og dette fremkalder vasokonstriktion og hypertension, som medfører nedsat hjertefrekvens og minutvolumen. Dexmedetomidin inducerer også en række andre alfa-2 adrenoceptormedierede virkninger, der omfatter hårrejsning, depression af motoriske og sekretoriske funktioner i mave-tarm-kanalen, diurese og hyperglykæmi.

Vatinoxan er en perifert selektiv alfa-2-adrenoceptorantagonist, som har ringe penetration i centralnervesystemet. Vatinoxan administreres som den aktive (RS) diastereomer. Ved at begrænse dexmedetomidins virkninger i perifere organsystemer vil vatinoxan forebygge eller reducere de kardiovaskulære og andre virkninger af dexmedetomidin uden for centralnervesystemet, når det administreres samtidig med alfa-2-adrenoceptoragonisten. De centrale virkninger af dexmedetomidin forbliver uændrede, selvom vatinoxan vil reducere varigheden af sedation og analgesi fremkaldt af dexmedetomidin, hovedsagelig ved at øge clearance af sidstnævnte gennem forbedring af den kardiovaskulære funktion. Vatinoxan stimulerer frigivelsen af insulin og modvirker medetomidins hyperglykæmiske virkninger.

Veterinærlægemidlets sikkerhed og virkning blev afprøvet i et klinisk studie på flere centre med 223 klientejede hunde. Hunde, der skulle have et ikke-invasivt, ikke-smertefuldt eller let smertefuldt indgreb eller en undersøgelse, blev behandlet med enten den anbefalede dosis af veterinærlægemidlet (testgruppen) eller dexmedetomidin (kontrolgruppen). Indgrebene omfattede bl.a. radiografisk undersøgelse eller diagnostisk billeddannelse, øreundersøgelse og -behandling, øjenundersøgelse og -behandling, analsækbehandling, dermatologiske undersøgelser og indgreb, ortopædisk undersøgelse, tandundersøgelse og biopsi, finnålsaspiration/overfladisk biopsi, dræn af serom eller abscesser, negletrimning, pelssoignering og venøs blodprøvetagning. 110 hunde fik testproduktet. Hos denne gruppe var sedationen tilstrækkelig til at udføre indgrebet på gennemsnitligt 14 minutter. Selvom varigheden af den klinisk nyttige sedation varierer betydeligt mellem individer og tilsigtet indgreb, havde 73 % af tilfældene i testgruppen mindst 30 minutters sedation, og indgrebet var vellykket i 94,5 % af tilfældene. Den gennemsnitlige hjertefrekvens i testgruppen forblev inden for normalområdet (60-140 slag pr. minut) på alle tidspunkter efter administrationen; 22 % af hundene udviste imidlertid takykardi på et eller flere tidspunkter efter behandlingen (140-240 slag pr. minut). I kontrolgruppen, der blev behandlet med dexmedetomidin, var den gennemsnitlige tid til debut af sedation 18 minutter, og sedationen varede mindst 30 minutter hos 80 % af hundene. Indgrebet var vellykket i 90,1 % af tilfældene i kontrolgruppen.

## 5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter intramuskulær administration af en pilotformulering af medetomidin (1 mg/m<sup>2</sup>) + vatinoxan (30 mg/m<sup>2</sup>) blev både medetomidin og vatinoxan hurtigt og i stort omfang absorberet fra injektionsstedet. Den maksimale plasmakoncentration blev nået efter 12,6 ± 4,7 (gennemsnit ± standardafvigelse) minutter og 17,5 ± 7,4 minutter for hhv. dexmedetomidin (medetomidins aktive enantiomer) og vatinoxan. Vatinoxan øgede distributionsvolumenet og clearance af dexmedetomidin. Clearance af dexmedetomidin blev således fordoblet, når det blev givet i kombination med vatinoxan. Samme fænomen sås også ved intravenøs administration.

Koncentrationerne af dexmedetomidin og vatinoxan i cerebrospinalvæske (CSF) blev målt efter intravenøs administration af den endelige formulering af veterinærlægemidlet. Ubundet fraktion i plasma: CSF-forholdet var ca. 50:1 for vatinoxan og 1:1 for dexmedetomidin.

Plasmaproteinbindingen for medetomidin er høj (85-90 %). Medetomidin oxideres hovedsageligt i leveren, en mindre mængde metyleres i nyrerne, og udskillelsen sker hovedsagelig via urinen.

Plasmaproteinbindingen for vatinoxan er ca. 70 %. Lave koncentrationer kan påvises i centralnervesystemet. Vatinoxan metaboliseres i meget begrænset omfang hos hunde. Det er påvist, at kun en lille mængde (< 5 %) af dosen af vatinoxan udskilles via urinen. Dette tyder på, at vatinoxan højst sandsynligt elimineres i fæces, selvom der ikke foreligger data til bekræftelse heraf.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Mannitol  
Citronsyremonohydrat  
Methylparahydroxybenzoat (E218)  
Propylparahydroxybenzoat  
Natriumhydroxid (til pH-justering)  
Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Væsentlige uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.  
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

### **6.5 Den indre emballages art og indhold**

Klare type I-hætteglas lukket med en filmovertrukket prop af bromobutylgummi med aluminiumsforsegling og afriveligt låg.

Kartonæske med 1 hætteglas a 10 ml  
Kartonæske med 5 æsker med 1 hætteglas a 10 ml  
Kartonæske med 10 æsker med 1 hætteglas a 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vetcare Oy  
P.O. Box 99  
24101 Salo  
Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

EU/2/21/279/001-003

**9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/12/2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

**FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG**