BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

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:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Methylparahydroxybenzoat (E218)	1,8 mg
Propylparahydroxybenzoat (E216)	0,2 mg
Mannitol (E421)	
Citronsyremonohydrat (E330)	
Natriumhydroxid (til pH-justering) (E524)	
Saltsyre, koncentreret (til pH-justering) (E507)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, svagt gul til gul eller gulbrun opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, 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.

3.3 Kontraindikationer

Må 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.

3.4 Særlige advarsler

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.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

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

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 forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet 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.

Ved overfølsomhed over for medetomidinhydrochlorid, vatinoxanhydrochlorid eller over for et eller flere af hjælpestofferne skal veterinærlægemidlet anvendes med forsigtighed.

I tilfælde af utilsigtet selvinjektion eller indtagelse skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten 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.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hunde:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hypotermi[1,3] Bradykardi[1] Takykardi[1] Arytmi[1,2]
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	Diarré[1] Colitis[1] Muskeltremor[1]
Ikke almindelig (1 til 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr):	Opkastning[1] Kvalme[1] Ufrivillig afføring[1]
Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Sclera-injektion[1]

[1] Forbigående/forsvandt uden behandling.
[2] Såsom andengrads AV-blok og ventrikulære escape-komplekser.
[3] Der blev sørget for ekstern opvarmning, hvor det var påkrævet.

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

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt.

Drægtighed og laktation:

Laboratorieundersøgelser af rotter har ikke afsløret teratogene virkninger. Anvendelse frarådes under drægtighed og laktation.

Fertilitet:

Veterinærlægemidlets sikkerhed hos hunde, der skal bruges til avl, er ikke fastlagt.
Der foreligger ingen data om anvendelse af vatinoxan til avlsdyr.

3.8 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.

3.9 Administrationsveje og dosering

Til intramuskulær anvendelse.

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

Beregn dosen ved hjælp af 1 mg/m^2 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 bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt.

Tabel 1. Dosisvolumen baseret på kropsvægt

Hundens kropsvægt	**Dosisvolumen**
kg	**ml**
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 højest gennembrydes 15 gange.

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

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 arterietryk 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.

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: QN05CM99

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

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.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Efter intramuskulær administration af en pilotformulering af medetomidin (1 mg/m^2) + vatinoxan (30 mg/m^2) 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.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke er undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid

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

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

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

5.4 Den indre emballages art og indhold

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

Pakningsstørrelser:
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.

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

Vetcare Oy

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/21/279/001-003

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 15/12/2021

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

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