

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Cepedex 0,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, til hunde og katte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder:

Aktivt stof:

Dexmedetomidinhydrochlorid	0,5 mg
(svarende til dexmedetomidin)	0,42 mg)

Hjælpemidler:

Methylparahydroxybenzoat (E 218)	1,6 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,2 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde og katte.

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

Til ikke invasive, svagt til moderat smertefulde procedurer og undersøgelser, der kræver fiksering, sedation og analgesi af hunde og katte.

Dyb sedation og analgesi hos hunde i kombination med butorphanol til kliniske undersøgelser og mindre kirurgiske indgreb.

Præmedicinering af hunde og katte inden påbegyndelse og vedligeholdelse af generel anæstesi.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til dyr med kardiovaskulære lidelser.

Bør ikke anvendes til dyr, som lider af alvorlige systemiske lidelser eller er døende.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

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

Anvendelse af dexmedetomidin til hvalpe under 16 uger eller killinger under 12 uger er ikke blevet undersøgt.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Behandlede dyr skal under proceduren og opvågningen holdes varme og ved konstant temperatur.

Det anbefales, at dyret bliver fastet i 12 timer inden anvendelsen af Cepedex. Dyret må gerne få vand.

Efter behandling bør dyret ikke tilbydes foder eller vand, før det er i stand til at synke.

Der kan forekomme cornea-uklarhed hos katte under sedationen. Øjnene bør beskyttes med en passende øjensalve.

Bør anvendes med forsigtighed hos ældre dyr.

Lægemidlets sikkerhed er ikke fastlagt hos hanner, som skal bruges til avl.

Nervøse, aggressive eller ophidsede dyr bør have mulighed for at falde til ro, før behandlingen påbegyndes.

Hyppig og regelmæssig overvågning af åndedræts- og hjertefunktion skal foretages. Pulsoximetri kan være nyttig, men er ikke nødvendig for tilstrækkelig overvågning.

Udstyr til manuel ventilation skal være tilgængeligt, hvis depression af åndedrættet eller apnø skulle opstå når dexmedetomidin og ketamin gives efter hinanden til at bedøve katte. Det anbefales også at have oxygen til rådighed, hvis der skulle være tegn på eller mistanke om hypoxæmi.

Syge og svækkede hunde og katte skal kun præmedicineres med dexmedetomidin før påbegyndelse og vedligeholdelse af generel bedøvelse, baseret på en vurdering af risici og fordele.

Brug af dexmedetomidin til præmedicinering hos hunde og katte reducerer den mængde induktionsmedicin, der er nødvendig ved induktion af anæstesi, væsentligt. Der bør udvises særlig opmærksomhed under indgivelse af intravenøs induktionsmedicin til effekt. De volatile anæstesikrav til vedligeholdelse af anæstesen reduceres også.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

Dexmedetomidin er et sedativt og søvnfremkaldende lægemiddel. Der bør udvises forsigtighed for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld. I tilfælde af uagtsom oral indtagelse eller selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp og indlægssedlen bør vises til lægen. **KØR IKKE SELV**, da sedation og ændringer i blodtryk kan forekomme.

Hvis produktet håndteres af gravide kvinder, bør særlig forsigtighed udvises for at undgå selvinjektion ved hændeligt uheld, da utilsigtet systemisk eksponering kan medføre uteruskontraktioner og føtalt blodtryksfald.

Undgå hud-, øjen- og slimhindekontakt. Brug af tætte handsker anbefales. I tilfælde af hud- eller slimhindekontakt skal det berørte område straks vaskes med rigeligt vand, og forurenede beklædning med kontakt til huden skal fjernes. Hvis produktet kommer i kontakt med øjnene skal der renses med rigeligt vand. Søg råd hos en læge, hvis der opstår symptomer.

Personer med overfølsomhed over for produktets aktive stof eller hjælpestoffer bør udvise forsigtighed i forbindelse med indgivelse af stoffet.

Til lægen: Cepedex er en α_2 -adrenoceptor-agonist. Symptomerne på absorption kan omfatte kliniske virkninger såsom dosisafhængig sedation, respiratorisk depression, bradykardi, hypotension, tør mund og hyperglykæmi. Ventrikulære arytmier er også rapporteret. Respiratoriske og hæmodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk. Den specifikke α_2 -adrenoceptor-antagonist, atipamezol, som

er godkendt til brug hos dyr, er kun blevet anvendt eksperimentelt hos mennesker til at ophæve virkningen af dexmedetomidin-inducerede virkninger.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

På grund af dets α_2 -adrenerge aktivitet forårsager dexmedetomidin en nedsættelse af hjertefrekvens og legemstemperatur.

Hos nogle hunde og katte kan der forekomme en nedsættelse af respirationsfrekvensen. Der er rapporteret sjældne tilfælde af lungeødem. Blodtrykket vil først stige og derefter vende tilbage til det normale eller lidt under det normale niveau. På grund af perifer vasokonstriktion og venøs desaturation i forbindelse med normal arteriel iltning kan der ses et blegt og/eller blåligt skær på slimhinderne.

Der kan forekomme opkastning 5-10 minutter efter injektion. Nogle hunde og katte kan også kaste op ved opvågning.

Der kan forekomme muskulære trækninger under sedationen.

Der kan forekomme cornea-uklarhed hos katte under sedationen (se også pkt.4.5).

Når dexmedetomidin og ketamin gives efter hinanden med 10 minutters interval, kan der lejlighedsvis forekomme AV-blok eller ekstrasystole hos katte. Forventelige åndedrætsproblemer er bradypnø og uregelmæssige åndedrætsrytmer, hypoventilation og apnø. I kliniske studier var hypoxæmi almindeligt forekommende, især inden for de første 15 minutter efter påbegyndt dexmedetomidin-ketamin anæstesi. Der er rapporteret om tilfælde af opkastning, hypotermi og nervøsitet efter brugen af disse medikamenter.

Når dexmedetomidin og butorphanol anvendes samtidigt hos hunde, kan der forekomme bradypnø, takypnø, uregelmæssige åndedrætsrytmer (20-30 sek. apnø efterfulgt af flere hurtige åndedrag), hypoxæmi, muskelspjæt, -rysten eller andre muskelbevægelser, irritation, øget spytafsondring, kløgning, opkastning, urinering, huderytem, pludselig agitation eller forlænget sedation. Der er blevet rapporteret brady- og takyarytmi. Dette kan inkludere kraftig sinus-bradycardia, første og anden grad AV-blok, sinusophør eller -pause samt atriale, supraventriculære og ventrikulære præmature komplekser.

Når dexmedetomidin bruges til præmedicinering hos hunde, kan der opstå bradypnø, takypnø og opkastning. Der er rapporteret om tilfælde af brady- og takyarytmi med udtalt sinusbradycardi, første- og andengrads AV-blok samt sinusstop. Der kan også i sjældne tilfælde observeres supraventriculære og ventrikulære præmature komplekser, sinuspause og tredjegrads AV-blok.

Når dexmedetomidin bruges til præmedicinering hos katte, kan der optræde opkastning, kløgning, blege slimhinder og hypotermi. Intramuskulær administration med 40 mikrogram/kg (efterfulgt af ketamin eller propofol) resulterede hyppigt i sinusbradycardi og sinusarytmi, resulterede nogle gange i førstegrads AV-blok, mens der sjældent opstod supraventriculære præmature depolariseringer, atrielle bigeminier, sinuspauser, andengrads AV-blok eller arytmier (*escape beats*).

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 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Lægemidletssikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt hos de dyrearter, lægemidlet er beregnet til. Derfor frarådes brug af produktet under drægtighed og laktation.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brugen af andre centralnervesystemsedativer kan forventes at forstærke virkningerne af dexmedetomidin, og der bør derfor foretages en passende justering af dosen. Antikolinerge midler bør anvendes med forsigtighed sammen med dexmedetomidin.

Indgivelse af atipamezol efter dexmedetomidin ophæver hurtigt virkningen og forkorter på den måde opvågningstiden. Hundene og kattene er normalt vågne og står op inden for 15 minutter.

Katte: Efter indgivelse af 40 mikrogram dexmedetomidin/kg legemsvægt intramuskulært samtidigt med 5 mg ketamin/kg legemsvægt til katte, fordobles maksimumkoncentrationen af dexmedetomidin, men T_{max} påvirkes ikke deraf. Middelhalveringstiden af dexmedetomidin steg til 1,6 t., og den totale eksponering (AUC) blev øget med 50 %.

En dosis på 10 mg ketamin/kg kan forårsage takykardi, hvis det anvendes sammen med 40 mikrogram dexmedetomidin/kg.

Atipamezol ophæver ikke virkningen af ketamin.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Veterinærlægemidlet er beregnet til:

- Hunde: intravenøs eller intramuskulær anvendelse
- Katte: intramuskulær anvendelse

Veterinærlægemidlet er ikke beregnet til gentagne injektioner.

Proppen kan gennemstikkes sikkert op til 100 gange.

Dexmedetomidin, butorphanol og/eller ketamin kan blandes i den samme sprøjte, da de er vist at være farmakologisk forenelige.

Dosering: Følgende doser anbefales:

Hunde:

Dexmedetomidindoser til hunde er baseret på deres legemsoverflade:

Til ikke-invasive, let til moderat smertefulde procedurer og undersøgelser, der kræver fiksering, bedøvelse og analgesi.

Den intravenøse dosis er: op til 375 mikrogram pr. kvadratmeter legemsoverflade

Den intramuskulære dosis er: op til 500 mikrogram pr. kvadratmeter legemsoverflade.

Ved indgivelse sammen med butorphanol (0,1 mg/kg) til dyb sedation og analgesi, er den intramuskulære dosis af dexmedetomidin 300 mikrogram pr. kvadratmeter legemsoverflade.

Dosis af dexmedetomidin ved præmedicinering er 125-375 mikrogram pr. kvadratmeter legemsoverflade, som indgives 20 minutter inden induktion ved anæstesi-krævende procedurer. Dosis bør justeres efter typen af kirurgisk indgreb, procedurens længde samt patientens temperament.

Samtidig brug af dexmedetomidin og butorphanol medfører sedation og analgesi senest 15 minutter efter indgivelse. Den sedative og analgetiske virkning topper inden for 30 minutter efter indgivelse. Sedationen varer mindst 120 minutter efter indgivelse, analgesien i mindst 90 minutter. Der forekommer spontan opvågning inden for tre timer.

Præmedicinering med dexmedetomidin vil nedsætte den påkrævede dosis af induktionsmidlet væsentligt samt reducere mængden af anæstesi-gasser der kræves til vedligeholdelse af anæstesen. I en klinisk undersøgelse blev behovet for propofol og tiopental reduceret med henholdsvis 30 % og 60 %. Alle anæstesi-midler, der benyttes til induktion eller vedligeholdelse af anæstesi, bør administreres til effekt. I en klinisk undersøgelse bevirkede dexmedetomidin postoperativ analgesi i 0,5-4 timer. Varigheden er dog afhængig af en række variabler, og yderligere analgesi bør administreres efter klinisk skøn.

Doseringer baseret på legemsvægt angives i de følgende tabeller. Det anbefales at benytte en sprøjte med passende skalering for at sikre korrekt dosering ved administrering af små mængder.

Hunde Vægt (kg)	Dexmedetomidin 125 mikrogram/m ²		Dexmedetomidin 375 mikrogram/m ²		Dexmedetomidin 500 mikrogram/m ² *	
	(µg/kg)	(ml)	(µg/kg)	(ml)	(µg/kg)	(ml)
2-3	9,4	0,04	28,1	0,12	40	0,15
3,1-4	8,3	0,05	25	0,17	35	0,2
4,1-5	7,7	0,07	23	0,2	30	0,3
5,1-10	6,5	0,1	19,6	0,29	25	0,4
10,1-13	5,6	0,13	16,8	0,38	23	0,5
13,1-15	5,2	0,15	15,7	0,44	21	0,6
15,1-20	4,9	0,17	14,6	0,51	20	0,7
20,1-25	4,5	0,2	13,4	0,6	18	0,8
25,1-30	4,2	0,23	12,6	0,69	17	0,9
30,1-33	4	0,25	12	0,75	16	1,0
33,1-37	3,9	0,27	11,6	0,81	15	1,1
37,1-45	3,7	0,3	11	0,9	14,5	1,2
45,1-50	3,5	0,33	10,5	0,99	14	1,3
50,1-55	3,4	0,35	10,1	1,06	13,5	1,4
55,1-60	3,3	0,38	9,8	1,13	13	1,5
60,1-65	3,2	0,4	9,5	1,19	12,8	1,6
65,1-70	3,1	0,42	9,3	1,26	12,5	1,7
70,1-80	3	0,45	9	1,35	12,3	1,8
>80	2,9	0,47	8,7	1,42	12	1,9

*kun IM

Til dyb sedation og analgesi med butorphanol		
Hunde Vægt (kg)	Dexmedetomidin 300 mikrogram/m ² intramuskulært	
	(µg/kg)	(ml)
2-3	24	0,12
3,1-4	23	0,16
4,1-5	22,2	0,2
5,1-10	16,7	0,25
10,1-13	13	0,3
13,1-15	12,5	0,35
15,1-20	11,4	0,4
20,1-25	11,1	0,5
25,1-30	10	0,55

30,1-33	9,5	0,6
33,1-37	9,3	0,65
37,1-45	8,5	0,7
45,1-50	8,4	0,8
50,1-55	8,1	0,85
55,1-60	7,8	0,9
60,1-65	7,6	0,95
65,1-70	7,4	1
70,1-80	7,3	1,1
>80	7	1,2

Katte:

Dosis til katte er 40 mikrogram dexmedetomidinhydrochlorid pr. kg legemsvægt, svarende til en dosisvolumen på 0,08 ml Cepedex pr. kg legemsvægt ved anvendelse til ikke-invasive, let til moderat smertefulde procedurer, der kræver fiksering, bedøvelse og analgesi.

Når dexmedetomidin bruges til præmedicinering hos katte, anvendes den samme dosis.

Præmedicinering med dexmedetomidin vil nedsætte den påkrævede dosis af induktionsmidlet signifikant samt reducere mængden af anæstesi-gasser der kræves til vedligeholdelse af anæstesen. I en klinisk undersøgelse blev behovet for propofol reduceret med 50 %. Alle anæstesimidler, der benyttes til induktion eller vedligeholdelse af anæstesi, bør administreres til effekt.

Bedøvelsen kan foretages 10 minutter efter præmedicinering via intramuskulær indsprøjtning af en ketamindosis på 5 mg/kg legemsvægt eller ved intravenøs administration af propofol til effekt.

Doseringen for katte angives i tabellen nedenfor.

Katte Vægt (kg)	Dexmedetomidin 40 mikrogram/kg intramuskulært	
	(µg/kg)	(ml)
1-2	40	0,1
2,1-3	40	0,2
3,1-4	40	0,3
4,1-6	40	0,4
6,1-7	40	0,5
7,1-8	40	0,6
8,1-10	40	0,7

Hunde og katte

De forventede sedative og analgetiske virkninger opnås inden for 15 minutter efter indgivelse og varer i op til 60 minutter efter indgivelse. Sedering kan ophæves med atipamezol (se pkt. 4.10). Atipamezol bør ikke gives de første 30 minutter efter administration af ketamin.

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

Hunde:

I tilfælde af overdosis, eller hvis virkningerne af dexmedetomidin bliver potentielt livstruende, er den relevante atipamezoldosis ti gange den anvendte initiale dosis af dexmedetomidin (mikrogram pr. kg legemsvægt eller mikrogram pr. kvadratmeter legemsoverflade). Dosisvolumen af atipamezol ved en koncentration på 5 mg/ml svarer til den dosisvolumen af Cepedex 0,5 mg/ml, som blev givet til hunden, uanset administrationsvej.

Katte:

I tilfælde af overdosis, eller hvis virkningerne af dexmedetomidin bliver potentielt livstruende, er den relevante antagonist atipamezol, injiceret intramuskulært, med følgende doser: fem gange den initiale dosis dexmedetomidin i mikrogram pr. kg legemsvægt. Dosisvolumen af atipamezol i en koncentration af 5 mg/ml er halvdelen af det volumen Cepedex, 0,5 mg/ml, som er givet til katten.

Efter samtidig udsættelse for en overdosis dexmedetomidin (3 gange den anbefalede dosis) og 15 mg ketamin pr. kg legemsvægt kan der administreres den anbefalede mængde atipamezol for at ophæve de bivirkninger, der er forårsaget af dexmedetomidinen.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, hypnotika og sedativa
ATCvet-kode: QN05CM18.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Cepedex indeholder dexmedetomidin som det aktive stof, der frembringer sedation og analgesi hos hunde og katte. Varigheden og dybden af sedationen og analgesien er dosis afhængig. Ved maksimal effekt er dyret roligt, ligger ned og reagerer ikke på stimulering udefra.

Dexmedetomidin er en potent og selektiv α_2 -adrenoceptor-agonist, som hæmmer frigivelsen af noradrenalin fra noradrenerge neuroner. Sympatisk neurotransmission forhindres, og bevidsthedsniveauet falder. Efter indgivelse af dexmedetomidin kan der forekomme nedsat hjertefrekvens og midlertidig AV-blok. Blodtrykket stiger først og falder derefter til det normale eller lidt under det normale niveau. Respirationsfrekvensen kan lejlighedsvis blive nedsat. Dexmedetomidin inducerer ligeledes en række andre α_2 -adrenoceptor-medierede virkninger, der omfatter hårrejsning, depression af motoriske og sekretoriske funktioner i gastrointestinalkanalen, diurese og hyperglykæmi.

Der kan forekomme et mindre temperaturfald.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Som lipofilt stof absorberes dexmedetomidin godt hos både hunde og katte efter intramuskulær administration. Dexmedetomidin distribueres også hurtigt i kroppen og penetrerer let blodhjernebarrieren. Ifølge forsøg med rotter er maksimumkoncentrationen i centralnervesystemet mange gange det, der svarer til den tilsvarende koncentration i plasma. I kredsløbet binder dexmedetomidin sig for det meste til hundens og kattens plasmaproteiner (>90 %).

Hunde: Efter en intramuskulær dosis på 50 mikrogram/kg nås maksimumkoncentrationen i plasma på ca. 12 nanogram/ml i løbet af 0,6 timer. Biotilgængeligheden af dexmedetomidin er 60 %, og fordelingsvolumen (V_d) er 0,9 l/kg. Halveringstiden ($t_{1/2}$) for elimination er 40-50 minutter.

Væsentlige biotransformationer hos hunde inkluderer hydroxylering, konjugering med glukuronsyre og N-metylering i leveren. Alle kendte metabolitter er uden farmakologisk aktivitet. Metabolitterne udskilles hovedsagelig i urinen og i mindre grad i afføringen. Dexmedetomidin har en høj clearance, og eliminationen afhænger af det hepatiske blodflow. Der kan derfor forventes en forlænget eliminationshalveringstid i forbindelse med overdosering, eller hvis dexmedetomidin indgives sammen med andre lægemidler, der har indflydelse på det hepatiske kredsløb.

Katte: Efter en 40 mikrogram/kg legemsvægt intramuskulær dosis er C_{max} 17 ng/ml. Den maksimale plasmakoncentration nås ca. 0,24 timer efter intramuskulær indgivelse. Fordelingsvolumet (V_d) er 2,2 l/kg, og eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er en time.

Biotransformation hos kat sker ved hydroxylering i leveren. Metabolitterne udskilles for det meste i urinen (51 % af dosen) og i mindre grad i afføringen. Som hos hunde har dexmedetomidin en høj clearance hos katte, og eliminationen afhænger af det hepatiske blodflow. Der kan derfor forventes en

forlænget eliminationshalveringstid ved overdosering, eller hvis dexmedetomidin indgives sammen med andre lægemidler, der har indflydelse på det hepatiske kredsløb.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Methylparahydroxybenzoat (E 218)
Propylparahydroxybenzoat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)
Saltsyre (E507) (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ingen kendte.

Dexmedetomidin er kompatibelt med butorphanol og ketamin i den samme sprøjte i mindst to timer.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år
Holdbarhed efter første åbning af den inderste emballage: 56 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Farveløse 5 ml, 10 ml og 20 ml hætteglas (type I) med prop af brombutylgummi og aluminiumkapsel, i papæske.

Pakningsstørrelse (papæske):

1 hætteglas a 5 ml

1 eller 5 hætteglas a 10 ml

1 hætteglas a 20 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

CP Pharma Handelsgesellschaft mbH
Ostlandring 13, 31303 Burgdorf
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/16/200/004-007

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:13/12/2016.

<Dato for seneste fornyelse af markedsføringstilladelse:> <{DD / MM / ÅÅÅÅ}> <{DD måned ÅÅÅÅ}.>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Nærmere oplysninger om dette veterinærlægemiddel er tilgængelige på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu/>).

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.