



27. januar 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Synthadon Vet., injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.

28871

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Synthadon Vet.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml i 5 mg/ml opløsning indeholder:

Aktivt stof:

Metadonhydrochlorid	5 mg
svarende til 4,47 mg metadon	

Hjælpestoffer:

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

Hver ml i 10 mg/ml opløsning indeholder:

Aktivt stof:

Metadonhydrochlorid	10 mg
svarende til 8,9 mg metadon	

Hjælpestoffer:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

En klar, farveløs til svagt gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Hunde og katte.

4.2 Terapeutiske indikationer

Analgesi af hunde og katte

Præmedicinering inden generel anæstesi eller neuroleptanalgesi af hunde og katte sammen med et neuroleptikum

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 nedsat lever- og nyrefunktion.

4.4 Særlige advarsler

På grund af de forskellige individuelle reaktioner på metadon skal dyr kontrolleres regelmæssigt for at sikre tilstrækkelig effekt i den ønskede periode. Der skal foretages en grundig klinisk undersøgelse, inden produktet anvendes. Hos katte ses der udvidelse af pupillerne længe efter den analgetiske effekt er ophørt. Det er derfor ikke en velegnet parameter til vurdering af den kliniske virkning af den administrerede dosis.

Greyhounds skal muligvis have højere dosis end andre racer for at opnå effektive plasmaniveauer.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Metadon kan lejlighedsvis forårsage respiratorisk depression, og som med andre opioide lægemidler bør der udvises særlig forsigtighed ved anvendelse til dyr med svækket respiratorisk funktion eller dyr, der får medicin, som kan medføre respiratorisk depression. For sikker brug af produktet skal dyr i behandling kontrolleres regelmæssigt, inklusive undersøgelse af hjertefrekvensen og respirationsfrekvensen.

Eftersom metadon metaboliseres i leveren kan virkningens intensitet og varighed påvirkes hos dyr med nedsat leverfunktion. I tilfælde af renal, kardiel eller hepatisk dysfunktion eller shock kan der være større risiko forbundet med brug af produktet. Sikkerheden af metadon er ikke blevet påvist hos hunde, der er under 8 uger gamle, og katte, der er under 5 måneder gamle. Effekten af en opioid på en hovedskade afhænger af skadetyper og -sværhedsgraden samt den anvendte respirationsstøtte. Sikkerheden er ikke blevet fuldt evalueret hos klinisk kompromitterede katte. På grund af risikoen for ekscitation skal gentaget administration til katte anvendes med forsigtighed. Anvendelse i de ovennævnte tilfælde skal ske i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Metadon kan forårsage respiratorisk depression efter spild på huden eller selvinjektion ved hændeligt uheld. Undgå kontakt med hud, øjne og mund, og brug tætte handsker, når produktet håndteres. I tilfælde af spild på huden eller stænk i øjnene, skal der straks vaskes med rigeligt vand. Fjern kontamineret tøj.

Personer med overfølsomhed over for metadon bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Metadon kan forårsage dødfødsler. Det frarådes derfor, at gravide kvinder håndterer produktet.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. KØR IKKE SELV, da der kan forekomme sedation.

TIL LÆGEN: Metadon er en opioid, hvis toksicitet kan forårsage kliniske effekter, herunder respiratorisk depression eller apnø, sedation, hypotension og koma. Når der forekommer respiratorisk depression, skal der initieres kontrolleret ventilation. Administration af opioidantagonisten naloxon anbefales for at fjerne symptomerne.

Andre forsigtighedsregler

Ingen.

4.6 Bivirkninger

Katte: Der kan forekomme respiratorisk depression. Milde eksitatoriske reaktioner er observeret: slikken omkring munden, vokalisation, uriner, defækation, mydriasis, hypertermi og diarré. Der er rapporteret hyperalgesi. Alle reaktioner var forbigående.

Hunde: Der kan forekomme respiratorisk depression. Der er observeret milde reaktioner: gisp, slikken om munden, savlen, vokalisation, uregelmæssig vejrtrækning, hypotermi, stirren og kropsrystelser. Lejlighedsvis kan der forekomme uriner og defækation inden for den første time efter indgivelse af dosis. Alle reaktioner var forbigående.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Metadon diffunderer over placenta.

Laboratorieundersøgelser af katte og hunde har afsløret en uønsket virkning på reproduktion.

Produktets sikkerhed under graviditet og diegivning er ikke blevet evalueret hos de dyrearter, lægemidlet er beregnet til.

Anvendelse frarådes under drægtighed.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Se punkt 4.9 for samtidig brug med neuroleptika.

Metadon kan forstærke virkningen af analgetika, inhibitorer af centralnervesystemet og lægemidler, der medfører respiratorisk depression. Hvis buprenorphin bruges samtidig med veterinærlægemidlet eller efterfølgende kan det medføre manglende effektivitet.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Analgesi

5 mg/ml opløsning:

Hunde: 0,5-1 mg metadonhydrochlorid pr. kg kropsvægt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarende til 0,1-0,2 ml/kg)

Katte: 0,3-0,6 mg metadonhydrochlorid pr. kg kropsvægt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarende til 0,06-0,12 ml/kg)

10 mg/ml opløsning:

Hunde: 0,5-1 mg metadonhydrochlorid pr. kg kropsvægt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarende til 0,05-0,1 ml/kg)

Katte: 0,3-0,6 mg metadonhydrochlorid pr. kg kropsvægt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarende til 0,03-0,06 ml/kg)

For at sikre en præcis dosering skal kropsvægten måles nøjagtigt, og der skal anvendes en korrekt kalibreret kanyle til administration af produktet.

Eftersom hvert dyr reagerer forskelligt på metadon, og da reaktionen delvist afhænger af dosis, patientens alder, individuelle forskelle på smertefølsomhed og generelle betingelser, skal det optimale dosisregimen være individuelt baseret. Hos hunde indtræffer virkningen 1 time efter subkutan administration, ca. 15 minutter efter intramuskulær injektion og inden for 10 minutter efter intravenøs injektion. Virkningens varighed er ca. 4 timer efter intramuskulær eller intravenøs administration. Hos katte indtræffer virkningen 15 minutter efter administration, og virkningen varer gennemsnitligt 4 timer. Dyret bør undersøges regelmæssigt for at vurdere, om yderligere analgesi efterfølgende er påkrævet.

Præmedicinering og/eller neuroleptanalgesi

Hunde:

- Metadonhydrochlorid 0,5-1 mg/kg, intravenøst, subkutant eller intramuskulært

Kombinationer, f.eks.:

- Metadonhydrochlorid 0,5 mg/kg, intravenøst + f.eks. midazolam eller diazepam
Induktion med propofol, vedligeholdelse med isofluran i oxygen.

- Metadonhydrochlorid 0,5 mg/kg + f.eks. acepromazin
Induktion med thiopenton eller propofol til effekt, vedligeholdelse med isofluran i oxygen eller induktion med diazepam og ketamin.

- Metadonhydrochlorid 0,5-1,0 mg/kg, intravenøst eller intramuskulært + α_2 -agonist (f.eks. xylazin eller medetomidin)

Induktion med propofol, vedligeholdelse med isofluran sammen med fentanyl eller total intravenøs anæstesi (TIVA-protokol): vedligeholdelse med propofol sammen med fentanyl

TIVA-protokol: Induktion med propofol til effekt. Vedligeholdelse med propofol og remifentanyl.

Kemisk-fysisk kompatibilitet er kun blevet påvist for fortyndinger i forholdet 1:5 med følgende infusionsopløsninger: natriumchlorid 0,9 %, Ringers væske og glukose 5 %.

Katte:

- Metadonhydrochlorid 0,3-0,6 mg/kg, intramuskulært
- Induktion med benzodiazepin (f.eks. midazolam) og 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 virkningen og samtidig anvendelse af andre analgetika og anæstetika.

Ved anvendelse sammen med andre produkter kan der brugere lavere doser.

For sikker brug med andre lægemidler henvises til den relevante produktliteratur.

Proppen må ikke perforeres mere end 20 gange.

4.10 Overdosering

1,5 gang overdosering resulterede i de bivirkninger, der er beskrevet i punkt 4.6.

Katte: I tilfælde af en overdosering (>2 mg/kg) kan følgende observeres: øget savlen, excitation, lammelse af bagbenene og manglende opretningsrefleks. Anfald, krampe og hypoksi blev også rapporteret hos nogle katte. En dosis på 4 mg/kg kan være dødbringende for katte. Respiratorisk depression er blevet beskrevet.

Hunde: Respiratorisk depression er blevet beskrevet.

Metadon kan antagoniseres af naloxon. Naloxon bør indgives til effekt. Der anbefales en startdosis på 0,1 mg/kg intravenøst.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Diphenylpropylamin-derivater.

ATCvet-kode: QN02AC52

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Metadon er strukturelt ubeslægtet med andre opiumafledte analgetika og findes som en racemisk blanding. Hver enantiomer har en separat virkningsmetode; d-isomeren antagoniserer ikke-kompetitivt NMDA-receptoren og inhiberer genoptagelsen af noradrenalin; l-isomeren er en μ -opioid receptoragonist.

Der er to undertyper; $\mu 1$ og $\mu 2$. De analgetiske effekter af metadon medieres formodentlig både af $\mu 1$ - og $\mu 2$ -undertypen, mens $\mu 2$ -undertypen menes at mediere respiratorisk depression og inhibition af gastrointestinal motilitet. $\mu 1$ -undertypen frembringer supraspinal analgesi, og $\mu 2$ -receptorer frembringer spinal analgesi.

Metadon kan frembringe omfattende analgesi. Det kan også anvendes som præmedicinering og som en hjælp i forbindelse med sedation sammen med beroligende midler eller sedativer. Effektens varighed kan variere fra 1,5 til 6,5 timer. Opioider frembringer en dosisafhængig respiratorisk depression. Meget høje doser kan resultere i kramper.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Metadon absorberes meget hurtigt i hunde (T_{max} 5-15 min.) efter intramuskulær injektion af 0,3-0,5 mg/kg. T_{max} har en tendens til at indtræde senere ved højere dosisniveauer, hvilket indikerer, at en øget dosis kan forlænge absorptionsfasen. Hastigheden og omfanget af hundes systemiske eksponering til metadon synes at være karakteriseret af dosisafhængig (lineær) kinetik efter intramuskulær administration. Biotilgængeligheden er høj og ligger mellem 65,4 % og 100 % med et estimeret gennemsnit på 90 %. Efter subkutan administration af 0,4 mg/kg absorberes metadon langsommere (T_{max} 15-140 min.) og biotilgængeligheden er 79 ± 22 %. Hos hunde var fordelingsvolumen ved steady state (V_{ss}) 4,84 og 6,11 l/kg for henholdsvis hanhunde og hunhunde. Den terminale halveringstid ligger i intervallet 0,9-2,2 timer efter intramuskulær administration, og den er uafhængig af dosis og køn. Den terminale halveringstid kan være en anelse længere efter intravenøs administration. Den terminale halveringstid ligger i området 6,4-15 timer efter subkutan administration. Metadons totale plasmaclearance efter intravenøs administration er høj, 2,92-3,56 l/h/kg, eller ca. 70-85 % af hjerteoutput hos hunde (4,18 L/h/kg)

Hos katte absorberes metadon også hurtigt efter intramuskulær injektion (maksimale værdier efter 20 minutter). Når produktet uforsætligt administreres subkutant (eller i et andet dårligt vaskulariseret område), bliver absorptionen langsommere. Den terminale

halveringstid ligger i området 6-15 timer. Clearance er medium til lav med en gennemsnitlig værdi (SD) på 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon er proteinbundet i udstrakt grad (60-90 %). Opioiderne er lipofile og svage baser. Disse fysiokemiske egenskaber fremmer intracellulær akkumulation. Derfor har opioider et stort fordelingsvolumen, der i høj grad overstiger legemets totale vandindhold. En lille mængde (3-4 % hos hunde) af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen; resten metaboliseres i leveren og udskilles efterfølgende.

5.3 Miljømæssige forhold

Ingen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

6.2 Uforligeligheder

Må ikke blandes med andre veterinære lægemidler med undtagelse af de infusionsopløsninger, der er angivet i punkt 4.9.
Produktet er inkompatibelt med injektionsvæsker, der indeholder meloxicam eller andre ikke-vandige opløsninger.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 36 måneder
Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage
Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 4 timer, beskyttes mod lys

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballage

Emballagens art:
Klart, farveløst hætteglas (type I)
Teflonbelagt gummiprop af bromobutyl (20 mm)
Aluminiumshætte (20 mm)

Pakningsstørrelser:

Papæske med et hætteglas med 5, 10, 20, 25, 30 eller 50 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

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Holland

Repræsentant

Virbac Danmark A/S
Profilvervej 1
6000 Kolding

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/ml: 52815
10 mg/ml: 52816

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

27. januar 2016

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

A§4