

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Insistor vet. 10 mg/ml injektioneste, liuos, koirille ja kissoille

## 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml sisältää:

### **Vaikuttavat aineet:**

Metadonihydrokloridi (E 218)	10 mg
(vastaa 8,9 mg:aa metadonia)	

### **Apuaineet:**

Metyyli parahydroksibentsoaatti	1,0 mg
Propyyli parahydroksibentsoaatti	0,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Kohde-eläinlajit

Koira ja kissa

### 4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

- Kivunhoito.
- Yleisanestesian esilääkitys tai neuroleptianalgesia yhdessä neuroleptin kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineille tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on pitkälle edennyt hengityselinten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on vaikea maksan ja munuaisten toimintahäiriö.

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Koska vaste metadonille on yksilöllinen, eläintä on tarkkailtava säännöllisesti sen varmistamiseksi, että teho on riittävä ja vaikutus kestää halutun ajan.

Eläimelle on tehtävä huolellinen kliininen tutkimus ennen valmisteen käyttöä.

Kissoilla pupillit pysyvät laajentuneina vielä pitkään kipua lievittävän vaikutuksen loputtua. Annetun annoksen kliinistä tehoa ei siis voida arvioida riittävästi pupillien perusteella.

Englanninvinttikoiralle voidaan joutua käyttämään muita rotuja suurempia annoksia, jotta plasmassa saavutetaan riittävän tehon tuottava pitoisuus.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Metadoni voi toisinaan aiheuttaa hengityslamaa. Muiden opioidilääkkeiden tavoin varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa eläintä, jonka hengitystoiminta on heikentynyt tai joka saa samanaikaisesti hengityslamaa mahdollisesti aiheuttavia lääkkeitä. Valmisteen turvallisen käytön varmistamiseksi on hoidettua eläintä, myös sydämen sykettä ja hengitystiheyttä, tarkkailtava säännöllisesti.

Metadoni metaboloituu maksan kautta, joten maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa sen vaikutuksen voimakkuuteen ja keston.

Valmisteen käyttöön voi sisältyä suurempi riski, jos eläimellä on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta tai sokki.

Metadonin turvallisuutta ei ole osoitettu alle 8 viikon ikäisillä koirilla eikä alle 5 kuukauden ikäisillä kissoilla.

Opioidien vaikutus pään alueen vammoihin riippuu vamman laadusta ja vaikeusasteesta sekä annetusta hengityksen tukihoidosta.

Käytön turvallisuutta ei ole perusteellisesti tutkittu kissoilla, joiden kliininen tila on heikentynyt.

Eksitaatoriskin vuoksi valmisteen toistuvassa annossa kissalle on oltava varovainen.

Hoitavan eläinlääkärin on arvioitava valmisteen käytön hyöty-haittasuhde.

### Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Iholle joutunut tai vahingossa itsen pistetty metadoni voi lamata hengitystä. Vältä valmisteen kosketusta ihon, silmien ja suun kanssa, ja käytä valmistetta käsitellessäsi läpäisemättömiä käsitteitä.

Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, huuhtele alue runsaalla vedellä. Riisu kontaminoituneet vaatteet. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä metadonille, on vältettävä kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

Metadoni voi aiheuttaa kohtukuolemia. Raskaana olevien naisten ei pidä käsitellä tätä valmistetta.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseoste tai myyntipääilyys, mutta ÄLÄ AJA AUTOA, sillä sedaatiota voi ilmetä.

**LÄÄKÄRILLE:** Metadoni on opioidi, jonka toksisuus saattaa aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia, kuten hengityslamaa tai apneaa, sedaatiota, hypotensiota ja kooman. Hengityksen lamaantuessa potilas on yhdistettävä hengityskoneeseen. Opioidiantagonisti naksolonin antoa suositellaan oireiden kumoamiseksi.

## **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Hyvin yleisissä tapauksissa valmisteen antamisen jälkeen on havaittu seuraavia reaktioita:

Kissa: Hengityslamaa voi ilmetä. Lieviä kiihtymisreaktioita on havaittu: huulten lipominen, ääntely, virtsaaminen, ulostaminen, mydriaasi, kohonnut ruumiinlämpö ja ripuli. Hyperalgesiaa on ilmoitettu. Kaikki reaktiot olivat ohimeneviä.

Koira: Hengityslamaa ja bradykardiaa voi ilmetä. Lieviä reaktioita on havaittu: läähätys, huulten lipominen, kuolaaminen, ääntely, epäsäännöllinen hengitys, alilämpö, tuijottaminen ja kehon vapina. Antoa seuraavan tunnin aikana voidaan todeta ajoittaista virtsaamista ja ulostamista. Kaikki reaktiot olivat ohimeneviä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

## **4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana**

Metadoni läpäisee istukan.

Laboratorioeläimillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu lisääntymiseen liittyviä haittavaikutuksia.

Valmisteen turvallisuutta kohde-eläinlajeilla tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty.

Valmisteen käyttöä tiineyden tai imetyksen aikana ei suositella.

#### 4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö yhdessä neuroleptien kanssa, katso kohta 4.9.

Metadoni voi voimistaa kipulääkkeiden, keskushermoston toimintaa estävien ja hengitystä lamaavien aineiden vaikutuksia. Tämän eläinlääkevalmisteen käyttö samanaikaisesti buprenorfiinin kanssa tai buprenorfiinin jälkeen voi heikentää hoidon tehoa.

#### 4.9 Annostus ja antotapa

Eläimen ruumiinpaino on määritettävä tarkoin ennen annostelua.

##### **Kivunhoito**

Koira: 0,5–1 mg/painokilo metadonihydrokloridia joko ihon alle (s.c.), lihakseen (i.m.) tai laskimoon (i.v.) (vastaa määrää 0,05–0,1 ml/kg)

Kissa: 0,3–0,6 mg/painokilo metadonihydrokloridia lihakseen (i.m.) (vastaa määrää 0,03–0,06 ml/kg)  
Kissalle annettavan annoksen tarkkuuden varmistamiseksi valmiste on annettava asianmukaisesti kalibroidulla ruiskulla.

Optimaalinen annostus on määritettävä yksilöllisesti, koska vaste metadonille on yksilöllinen ja riippuu osittain annostuksesta, potilaan iästä, yksilöllisestä kipuherkkyydestä ja yleisvoinnista. Koiralla vaikutus alkaa 1 tunnin kuluttua annosta ihon alle, noin 15 minuutin kuluttua pistoksesta lihakseen ja 10 minuutin kuluttua pistoksesta laskimoon. Lihakseen tai laskimoon annetun annoksen vaikutus kestää noin 4 tuntia.

Kissalla vaikutus alkaa 15 minuutin kuluessa pistoksesta lihakseen ja kestää noin 4 tuntia.

Eläin on tutkittava säännöllisesti lisäkivunlievityksen tarpeen arvioimiseksi.

##### **Esilääkitys ja/tai neuroleptianalgesia**

Koira:

0,5–1 mg/painokilo metadonihydrokloridia joko laskimoon (i.v.), ihon alle (s.c.) tai lihakseen (i.m.) (vastaa määrää 0,05–0,1 ml/kg).

Yhdistelmät, esim.:

- 0,5 mg/painokilo metadonihydrokloridia laskimoon (i.v.) (vastaa määrää 0,05 ml/kg) + esim. midatsolaami tai diatsepaami  
Induktio propofolilla, ylläpito isofluraanin ja hapen seoksella.
- 0,5 mg/painokilo metadonihydrokloridia laskimoon (i.v.) (vastaa määrää 0,05 ml/kg), + esim. asepromatsiini.  
Induktio tiopentaalilla tai propofolilla vaikutukseen saakka, ylläpito isofluraanin ja hapen seoksella, tai induktio diatsepaamilla ja ketamiinilla.
- 0,5–1,0 mg/painokilo metadonihydrokloridia laskimoon (i.v.) tai lihakseen (i.m.) (vastaa määrää 0,05–0,1 ml/kg), +  $\alpha_2$ -agonisti (esim. ksylatsiini tai medetomidiini)  
Induktio propofolilla, ylläpito isofluraanin ja hapen seoksella fentanyyliin yhdistettynä tai pelkällä laskimoanestesiolla (total intravenous anaesthesia, TIVA): ylläpito propofolin ja fentanyylin yhdistelmällä.

TIVA-protokolla: induktio propofolilla vaikutukseen saakka. Ylläpito propofolilla ja remifentaniililla. Kemiallis-fysikaalinen yhteensopivuus on osoitettu vain laimennoksena 1:5 seuraavien infuusioliuosten kanssa: 9 mg/ml (0,9 %) -natriumkloridi, Ringerin liuos, Ringerin laktaatti -liuos ja 50 mg/ml (5 %) -glukoosi.

Kissa:

- 0,3–0,6 mg/painokilo metadonihydrokloridia lihakseen (i.m.) (vastaa määrää 0,03–0,06 ml/kg) - induktio bentsodiatsepiinilla (esim. midatsolaamilla) ja dissosiatiiivisella anesteetilla (esim. ketamiini).

- rauhoitteen (esim. asepromatsiin) ja tulehduskipulääkkeen (meloksikaamin) tai sedatiivin (esim.  $\alpha_2$ -agonistin) kanssa.
- induktio propofolilla, ylläpito isofluraanin ja hapen seoksella.

Annokset riippuvat kivunlievityksen ja sedaation toivotusta asteesta, vaikutuksen toivotusta kehosta ja muiden kipulääkkeiden ja anesteettien samanaikaisesta käytöstä.

Annostusta voi pienentää yhteiskäytössä muiden valmisteiden kanssa.

Muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa tapahtuvan yhteiskäytön turvallisuus on varmistettava tutustumalla valmisteita koskeviin valmistetietoihin.

Tulpan saa lävistää korkeintaan 20 kertaa.

#### 4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

1,5-kertainen yliannos aiheutti kohdassa 4.6. kuvatut vaikutukset.

Kissa: Yliannostuksessa (> 2 mg/kg) voidaan havaita seuraavia oireita: kuolaamisen lisääntyminen, eksitaatio, takaraajojen halvaantuminen ja oikaisurefleksin häviäminen. Joillakin kissoilla on havaittu myös kohtauksia, kouristuksia ja hapenpuutetta. Annos 4 mg/kg voi olla kissalle kuolemaan johtava. Hengityslamaa on kuvattu.

Koira: Hengityslamaa on kuvattu.

Metadonin vaikutus on kumottavissa naloksonilla. Naloksonia annetaan toivottuun vaikutukseen asti. Suositeltava aloitusannos on 0,1 mg/kg laskimoon.

#### 4.11 Varo aika

Ei oleellinen.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: difenyylipropyyliamiinin johdannaiset  
ATCvet-koodi: QN02AC90

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Metadoni poikkeaa rakenteeltaan muista kipulääkkeinä käytettävistä opiumjohdannaisista ja esiintyy raseemisena seoksena. Sen kummankin enantiomeerin vaikutusmekanismi on erilainen: d-isomeeri toimii ei-kilpailevana NMDA-reseptorin antagonistina ja estää noradrenaliinin takaisinottoa; l-isomeeri on  $\mu$ -opioidireseptorin agonisti.

$\mu$ -reseptorista on olemassa kaksi alatyyppeä:  $\mu_1$  ja  $\mu_2$ . Metadonin analgeettisten vaikutusten uskotaan välittyvän molempien alatyypin kautta, sen sijaan hengityksen lamaantuminen ja maha-suolikanavan motiliteetin esto näyttävät välittyvän  $\mu_2$ -alatyypin kautta.  $\mu_1$ -alatyypin aikaansaa supraspinaalisen analgesian ja  $\mu_2$ -reseptorit puolestaan spinaalisen analgesian.

Metadoni pystyy aiheuttamaan syvän analgesian. Sitä voidaan käyttää myös esilääkkeenä, ja se voi auttaa sedaation aikaansaamisessa yhdessä rauhoitteiden tai sedatiivien kanssa. Vaikutuksen kesto voi vaihdella 1,5 tunnista 6,5 tuntiin. Opioidit aiheuttavat annoksen suuruudesta riippuvaisen hengityslaman. Hyvin suuret annokset voivat aiheuttaa kouristuksia.

#### 5.2 Farmakokineetiikka

Koiralle lihakseen pistetty 0,3–0,5 mg/kg metadonia imeytyy hyvin nopeasti ( $T_{max}$  5–15 min.). Tätä suuremmilla annoksilla  $T_{max}$  saavutetaan usein myöhemmin, mikä kertoo siitä, että annoksen suurentamisella on taipumus hidastaa imeytymisvaihetta. Kun koiralle annetaan metadonia lihakseen, systeemisen altistuksen aste ja laajuus vaikuttaisivat noudattavan annoksesta riippumatonta (lineaarista) kinetiikkaa. Hyötyosuus on suuri, ja sen vaihteluväli 65,4–100 %, keskimäärin 90 %. Ihon alle annettuna metadoniannos 0,4 mg/kg imeytyy hitaammin ( $T_{max}$  15–140 min) ja sen hyötyosuus on  $79 \pm 22$  %.

Koiralla vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) oli uroksilla 4,84 ja nartuilla 6,11 l/kg. Terminaalinen puoliintumisaika on lihakseen annon jälkeen 0,9–2,2 tuntia eikä riipu annoksesta tai sukupuolesta. Terminaalinen puoliintumisaika voi olla hiukan pidempi laskimoon annon jälkeen. Ihonalaisen annon jälkeen terminaalinen puoliintumisaika on 6,4–15 tuntia. Koirilla laskimoon annetun metadonin kokonaispuhdistuma (CL) plasmasta on suuri, 2,92–3,56 l/h/kg, tai noin 70–85 % sydämen plasman minuuttitilavuudesta (4,18 l/h/kg).

Lihakseen annettu metadoni imeytyy myös kissalla nopeasti (huippuarvo saavutetaan noin 20 minuutin kuluttua). Jos valmiste kuitenkin annetaan vahingossa ihon alle (tai johonkin muuhun heikosti verisuonitettuun kudokseen), imeytyminen on hitaampaa. Terminaalinen puoliintumisaika on 6–15 tuntia. Puhdistuma vaihtelee kohtalaisesta vähäiseen; keskiarvo on 9,06 ml/kg/min (keskihajonta 3,3 ml/kg/min).

Suuri osa metadonista (60–90 %) sitoutuu proteiineihin. Opioidit ovat lipofiilisiä ja heikkoja emäksiä. Nämä fysikaalis-kemialliset ominaisuudet suosivat kertymistä solun sisään. Siksi opioidien jakautumistilavuus on suuri; merkittävästi suurempi kuin elimistön koko nestemäärän. Pieni osa (3–4 %) koiralle annetusta metadonista erittyy muuttumattomana virtsaan, loppu metaboloituu maksassa ja erittyy sen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)  
Propyyli parahydroksibentsoaatti  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet**

Ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta infuusioliuoksia, jotka on mainittu kohdassa 4.9.

Valmiste on yhteensopimaton meloksikaamia sisältävien injektionesteiden ja muiden vedettömien liuosten kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

Ohjeiden mukaan laimennetun valmisteen kesto aika: Laimennosten kemiallinen ja fysikaalinen stabiilisuus on osoitettu 24 tuntiin asti 25 °C lämpötilassa valolta suojassa. Mikrobiologisesta näkökulmasta ajatellen laimennos on käytettävä heti.

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus**

Kirkas lasinen injektio pullo, joka on suljettu harmaalla, päällystetyllä klorobutylikumitulpalla ja alumiinista valmistetulla repäisykorkilla tai alumiinista/muovista valmistetulla irti vedettävästä korkilla.

Pakkauskoot: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

#### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

VetViva Richter GmbH, Durisolstrasse 14, 4600 Wels, Itävalta

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35224

#### **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4.5.2018

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.02.2023

#### **MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO**

Ei oleellinen.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Insistor vet. 10 mg/ml injektionsvätska, lösning för hund och katt

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

**Aktiv substans:**

Metadonhydroklorid (motsvarande 8,9 mg metadon)	10 mg
--	-------

**Hjälpämnen:**

Metylparahydroxibensoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxibensoat	0,2 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till lätt ljusgul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Djurslag

Hund och katt

#### 4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

- Analgesi
- Premedicinering för narkos eller neuroleptanalgesi i kombination med ett neuroleptikum.

#### 4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Använd inte till djur med kraftigt nedsatt andningsfunktion.

Använd inte till djur med svårt nedsatt lever- och njurfunktion.

#### 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

På grund av det varierande individuella svaret på metadon ska djuren kontrolleras regelbundet för att säkerställa tillräcklig effekt för önskad effektduration.

Användning av läkemedlet måste föregås av en noggrann klinisk undersökning.

Hos katter ses pupilldilatation långt efter att den analgetiska effekten har försvunnit. Det är därför inte en adekvat parameter för att utvärdera den kliniska effekten av administrerad dos.

Vinhundar kan behöva högre doser än andra raser för att uppnå effektiva plasmanivåer.

#### 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Metadon kan ibland orsaka andningsdepression och liksom med andra opiater skall försiktighet iakttas vid behandling av djur med nedsatt andningsfunktion eller djur som får läkemedel som kan orsaka andningsdepression. För att säkerställa säker användning av läkemedlet skall behandlade djur regelbundet kontrolleras, inklusive undersökning av hjärtfrekvens och andningsfrekvens.

Eftersom metadon metaboliseras i levern kan intensiteten och durationen av dess effekt påverkas hos djur med nedsatt leverfunktion. Vid nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion eller chock kan det finnas större risker i samband med användning av läkemedlet. Metadons säkerhet har inte förevisats hos hundar som är yngre än 8 veckor eller hos katter yngre än 5 månader. Effekten av en opioid på en skallskada beror på skadans typ och svårighetsgrad samt vilken andningshjälp som ges. Säkerheten har inte utvärderats fullständigt för kliniskt nedsatta katter. På grund av risken för excitation bör upprepad administrering till katter användas med försiktighet. En bedömning av nytta-/riskförhållandet vid användning av läkemedlet skall göras av behandlande veterinär.

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Metadon kan orsaka andningsdepression efter spill på huden eller oavsiktlig självinjektion. Undvik kontakt med hud, ögon och mun och bär täta handskar vid hantering av läkemedlet. Vid spill på huden eller stänk i ögonen, tvätta omedelbart med stora mängder vatten. Ta av kontaminerade kläder.

Personer som är överkänsliga för metadon skall undvika kontakt med läkemedlet. Metadon kan orsaka dödfödelse. Detta läkemedel bör inte hanteras av gravida kvinnor.

Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten, men **KÖR INTE BIL** eftersom sedering kan förekomma.

**RÅD TILL LÄKARE:** Metadon är en opioid vars toxicitet kan ge kliniska effekter, däribland andningsdepression eller apné, sedering, hypotoni och koma. Om andningsdepression uppstår skall kontrollerad ventilation sättas in. Administrering av opioidantagonisten naloxon rekommenderas för att häva symtomen.

### **4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)**

I mycket vanliga fall har följande reaktioner observerats efter administrering av läkemedlet:

Katter: Andningsdepression kan förekomma. Milda excitoriska reaktioner har observerats: läppslickning, vokalisering, urinering, tarmtömning, mydriasis, hypertermi och diarré. Hyperalgesi har rapporterats. Alla reaktioner var övergående.

Hundar: Andningsdepression och bradykardi kan förekomma. Lindriga reaktioner har observerats: flämtning, läppslickning, salivering, vokalisering, oregelbunden andning, hypotermi, stirrande blick och kroppsdarrningar. Enstaka urineringar och tarmtömningar kan ses inom den första timmen efter dosering. Alla reaktioner är övergående.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

### **4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning**

Metadon passerar placentan.

Studier på laboratoriedjur har visat negativa effekter på reproduktion.



Säkerheten av detta läkemedel under dräktighet och laktation har inte fastställts för djurslagen. Användning rekommenderas inte under dräktighet eller laktation.

#### 4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

För samtidig användning med neuroleptika, se avsnitt 4.9.

Metadon kan förstärka effekterna av analgetika, CNS-hämmare och substanser som orsakar andningsdepression. Samtidig eller efterföljande användning av läkemedlet med buprenorfin kan leda till bristande effekt.

#### 4.9 Dosering och administreringsätt

Före administrering skall kroppsvikten bestämmas noggrant.

##### **Analgesi**

Hund: 0,5 till 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvikt s.c., i.m. eller i.v. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg)

Katt: 0,3 till 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvikt i.m. (motsvarande 0,03 till 0,06 ml/kg)

För att säkerställa korrekt dosering för katter, bör en lämpligt graderad spruta användas för att administrera läkemedlet.

Eftersom det individuella svaret på metadon varierar och delvis beror på dosen, bör den optimala dosen beräknas individuellt baserat på patientens ålder, individuella skillnader i smärtkänslighet och allmäntillstånd.

Hund: Effekten sätter in 1 timme efter subkutan administrering, ungefär 15 minuter efter intramuskulär injektion och inom 10 minuter efter intravenös injektion. Effektdurationen är ungefär 4 timmar efter intramuskulär eller intravenös administrering.

Katt: Effekten sätter in 15 minuter efter intramuskulär administrering och effektdurationen är i medel 4 timmar.

Djuret bör undersökas regelbundet för att bedöma om ytterligare analgesi behövs därefter.

##### **Pre medicinering och/eller neuroleptanalgesi**

###### Hund:

Metadonhydroklorid 0,5 till 1,0 mg/kg kroppsvikt i.v., s.c. eller i.m. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg).

###### Kombinationer, t.ex.:

- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvikt i.v. (motsvarande 0,05 ml/kg) + t.ex. midazolam eller diazepam.  
Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas.
- Metadonhydroklorid 0,5 mg/kg kroppsvikt i.v. (motsvarande 0,05 ml/kg) + t.ex. acepromazin.  
Induktion med tiopental eller propofol tills effekt erhålls, underhåll med isofluran i syrgas, eller induktion med diazepam och ketamin.
- Metadonhydroklorid 0,5 till 1,0 mg/kg kroppsvikt i.v. eller i.m. (motsvarande 0,05 till 0,1 ml/kg) +  $\alpha_2$ -agonist (t.ex. xylazin eller medetomidin).  
Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas i kombination med fentanyl, eller total intravenös anestesi (TIVA): underhåll med propofol i kombination med fentanyl.

TIVA: induktion med propofol, tills effekt erhålls. Underhåll med propofol och remifentanyl.

Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har endast visats för spädningar 1:5 med följande infusionsvätskor, lösningar: natriumklorid 0,9 %, Ringers lösning, Ringers laktat lösning och glukos 5 %.

###### Katt:

- Metadonhydroklorid 0,3 till 0,6 mg/kg kroppsvikt i.m. (motsvarande 0,03 till 0,06 ml/kg)  
- Induktion med bensodiazepiner (t.ex. midazolam) och ett dissociativum (t.ex. ketamin).

- Med ett lugnande medel (t.ex. acepromazin) och NSAID (meloxicam) eller ett sedativum (t.ex.  $\alpha_2$ -agonist).
- Induktion med propofol, underhåll med isofluran i syrgas.

Doserna beror på önskad grad av analgesi och sedering, önskad effektduration och samtidig användning av andra analgetika och anestetika.

Vid användning i kombination med andra läkemedel kan lägre doser användas.

För säker användning tillsammans med andra veterinärmedicinska läkemedel hänvisas till relevant produktlitteratur.

Proppen ska inte punkteras mer än 20 gånger.

#### 4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

En överdos om 1,5 gånger den normala dosen resulterade i de effekter som beskrivs i avsnitt 4.6.

Katt: Vid överdosering (> 2 mg/kg) kan följande tecken observeras: ökad salivavsöndring, excitation, bakbensförflämning och förlust av den posturala reflexen. Kramper, konvulsioner och hypoxi noterades också hos några katter. En dos på 4 mg/kg kan vara dödlig för katter. Andningsdepression har beskrivits.

Hund: Andningsdepression har beskrivits.

Metadon kan motverkas av naloxon. Naloxon skall ges tills effekt uppstår. En startdos om 0,1 mg/kg intravenöst rekommenderas.

#### 4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: difenylpropylaminderivater  
ATCvet-kod: QN02AC90

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Metadon är strukturellt obeläktat med andra analgetika av opiumderivat och finns som en racemisk blandning. Varje enantiomer har en särskild verkningsmekanism: d-isomeren motverkar NMDA-receptorn icke-kompetitivt och hämmar noradrenalinupptag; l-isomeren är en  $\mu$ -opioidreceptoragonist.

Det finns två subtyper;  $\mu_1$  och  $\mu_2$ . Metadons analgetiska effekter förmodas medieras av båda subtyperna,  $\mu_1$  och  $\mu_2$ , medan  $\mu_2$ -subtypen förefaller mediera andningsdepression och hämning av den gastrointestinala motiliteten. Subtypen  $\mu_1$  framkallar supraspinal analgesi och  $\mu_2$ -receptorerna framkallar spinal analgesi.

Metadon har förmåga att framkalla djup analgesi. Det kan också användas för premedicinering och det kan hjälpa till vid framkallandet av sedering i kombination med lugnande eller sedativa. Effektdurationen kan variera från 1,5 till 6,5 timmar. Opioider framkallar en dosberoende andningsdepression. Mycket höga doser kan leda till kramper.

#### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos hund absorberas metadon mycket snabbt ( $T_{max}$  5-15 minuter) efter intramuskulär injektion av 0,3 till 0,5 mg/kg.  $T_{max}$  tenderar att uppträda senare vid högre dosnivåer, vilket indikerar att ökad dos tenderar att förlänga absorptionsfasen. Hastigheten och omfattningen av systemisk exponering av

metadon hos hund tycks karakteriseras av dosoberoende (linjär) kinetik efter intramuskulär administrering.

Biotillgängligheten är hög och varierar mellan 65,4 och 100 %, med en genomsnittlig uppskattning på 90 %. Efter subkutan administrering av 0,4 mg/kg absorberas metadon långsammare ( $T_{max}$  15-140 minuter) och biotillgängligheten är  $79 \pm 22$  %.

Hos hund var distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) 4,84 och 6,11 l/kg hos hanhundar respektive tikar. Den terminala halveringstiden ligger i området 0,9 till 2,2 timmar efter intramuskulär administrering och är oberoende av dos och kön. Den terminala halveringstiden kan vara något längre efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden varierar från 6,4 till 15 timmar efter subkutan administrering. Metadons totala plasmaclearance (CL) efter intravenös administrering är hög; 2,92 till 3,56 l/timme/kg eller cirka 70 % till 85 % av hjärtminutvolymen av plasma hos hund (4,18 l/timme/kg).

Även hos katt absorberas metadon snabbt efter intramuskulär injektion ( $T_{max}$  inträffar vid 20 minuter), men när läkemedlet administreras oavsiktligt subkutant (eller i något annat område med dålig vaskularisering) kommer absorptionen att ske långsammare. Den terminala halveringstiden är i intervallet 6 till 15 timmar. Elimineringen är medelhög eller låg med ett medelvärde (SD)-värde av 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon är proteinbundet i hög grad (60 % till 90 %). Opioider är lipofila och svaga baser. Dessa fysikalisk-kemiska egenskaper gynnar intracellulär ackumulering. Följaktligen har opioider stor distributionsvolym, som kraftigt överstiger totala kroppsvattnet. En liten mängd (3 % till 4 % hos hund) av den administrerade dosen utsöndras oförändrad form i urinen; återstoden metaboliseras i levern och utsöndras därefter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Metylparahydroxibensoat (E218)  
Propylparahydroxibensoat  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Viktiga inkompatibiliteter**

Blanda inte med något annat läkemedel förutom med de infusionsvätskor som anges i avsnitt 4.9. Läkemedlet är inkompatibelt med injektionsvätskor som innehåller meloxicam eller andra icke-vattenhaltiga lösningar.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 3 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar.

Hållbarhet efter spädning enligt anvisning: Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädningar har visats för 24 timmar vid 25 °C i skydd från ljus. Ur mikrobiologisk synvinkel bör spädningarna användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar avseende temperatur.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)**

Injektionsflaska av klart glas med grå propp belagd med klorobutylgummi och aluminiumkapsyl eller snäpplock av aluminium/plast.

Förpackningsstorlek: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

VetViva Richter GmbH  
Durisolstrasse 14  
4600 Wels  
Österrike

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35224

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 4.5.2018

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.02.2023

### **FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING**