

## 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 parahydroksi ibentsoaatti 1,0 mg  
Propyyli parahydroksi ibentsoaatti 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 aiheuttavista lääkkeistä. Valmisteen turvallisen käytön varmistamiseksi on hoidettava 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 itseän pistetty metadoni voi lamata hengitystä. Vältä valmisteen kosketusta ihon, silmien ja suun kanssa, ja käytä valmistetta käsitellessäsi läpäisemättömiä käsineitä. Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, huuhtelee 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 injoiit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipääily, 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, mydriasi, 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. asepromatsiinin) 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 kestosta 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**

Metyyli parahydroksibentsoaatti (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 injektiopullo, joka on suljettu harmaalla, päällystetyllä klorobutyylikumitulpalla 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**

Richter Pharma AG, Feldgasse 19, 4600 Wels, Itävalta

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

35224

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

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

#### **10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.05.2020

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

Ei oleellinen.