

## 1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Synthadon vet 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til katt og hund  
Synthadon vet 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til katt og hund

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder:

#### Virkestoff:

Metadonhydroklorid	5 mg
tilsvarende metadon	4,47 mg

#### Hjelpestoffer:

Metylparahydroksybenzoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg

### 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Hver ml inneholder:

#### Virkestoff:

Metadonhydroklorid	10 mg
tilsvarende metadon	8,9 mg

#### Hjelpestoffer:

Metylparahydroksybenzoat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

En klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund og katt

### 4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

Analgesi hos hund og katt

Premedikasjon før generell anestesi eller nevroleptanalgesi hos hund og katt i kombinasjon med et nevroleptikum

### 4.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved kjent overfølsomhet for virkestoffene eller noen av hjelpestoffene.

Skal ikke brukes til dyr med fremskreden respirasjonssvikt.

Skal ikke brukes til dyr med alvorlig lever- og nyresvikt.

### 4.4 Spesielle advarsler for hver enkelt målarart

Siden respons på metadon varierer individuelt, bør dyr overvåkes jevnlig for å sikre tilstrekkelig effekt i hele behandlingsperioden. Før bruk av preparatet skal det gjøres en grundig klinisk undersøkelse.

Katter har utvidede pupiller lenge etter at den analgetiske effekten er borte. Det er derfor ikke et adekvat parameter for å vurdere klinisk effekt av den administrerte dosen.

Hunder av rasen Greyhound kan ha behov for høyere doser enn andre raser for å oppnå effektive plasmanivåer.

#### **4.5 Særlige forholdsregler**

##### Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Metadon kan av og til forårsake respirasjonsdepresjon, og som med andre opioider skal forsiktighet utvises ved behandling av dyr som har nedsatt respirasjonsfunksjon eller får andre legemidler som kan gi respirasjonsdepresjon. For sikker bruk av preparatet bør behandlede dyr overvåkes jevnlig, inkludert undersøkelse av hjerterytme og respirasjonsfrekvens.

Metadon metaboliseres i lever og både intensitet og varighet av effekten kan bli påvirket hos dyr med nedsatt leverfunksjon. Ved nedsatt nyre-, hjerte og leverfunksjon eller ved sjokk, kan det foreligge større risiko ved bruk av preparatet. Sikkerheten ved bruk av metadon til hund under 8 uker og katt under 5 måneder er ikke dokumentert. Effekten av opioider ved hodeskade er avhengig av skadens type og omfang samt respirasjonsstøtten som blir gitt. Sikkerheten er ikke fullstendig klarlagt hos katter med nedsatt almenntilstand. På grunn av risiko for eksitasjon bør det utvises forsiktighet ved gjentatt administrering til katt. Gjentatt administrering skal kun benyttes i henhold til en nytte-/risikovurdering utført av behandelende veterinær.

##### Særlige forholdsregler for personer som gir veterinærpreparatet til dyr

Metadon kan gi respirasjonsdepresjon som følge av søl på hud eller utilsiktet egeninjeksjon. Unngå kontakt med hud, øyne og munn og bruk tette hansker ved håndtering av preparatet. Ved søl på hud eller sprut i øyne, vask umiddelbart med rikelige mengder vann. Fjern tilsølte klær.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor metadon bør unngå kontakt med veterinærpreparatet. Metadon kan forårsake dødfødsel. Veterinærpreparatet skal ikke håndteres av gravide kvinner. Ved utilsiktet egeninjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten, men **KJØR IKKE BIL**, siden sedasjon kan forekomme.

**TIL LEGEN:** Metadon er et opioid med toksiske egenskaper som kan gi opphav til respirasjonsdepresjon eller apné, sedasjon, hypotensjon og koma. Hvis respirasjonsdepresjon oppstår, bør assistert ventilasjon igangsettes. Administrasjon av opioidantagonisten nalokson anbefales for å reversere symptomer.

#### **4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)**

**Katt:** Respirasjonsdepresjon kan forekomme. Milde eksikatoriske reaksjoner er observert: slikking av lepper, vokalisering, urinering, defekasjon, mydriasis, hypertermi og diaré. Hyperalgesi er rapportert. Alle reaksjoner var forbigående.

**Hund:** Respirasjonsdepresjon kan forekomme. Milde reaksjoner er observert: pesing, slikking av lepper, salivasjon, vokalisering, uregelmessig respirasjon, hypotermi, fiksert blick og kroppsskjelving. Sporadisk urinering og defekasjon kan forekomme i løpet av den første timen etter dosering. Alle reaksjoner var forbigående.

#### **4.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging**

Metadon passerer over placent.

Studier av laboratoriedyr har vist bivirkninger med effekt på reproduksjon.

Sikkerheten av preparatet under graviditet og diegiving har ikke vært vurdert i målarten. Bruk av preparatet anbefales ikke under drektighet.

#### **4.8 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

For samtidig bruk med nevroleptika, se punkt 4.9.

Metadon kan potensere virkningen av analgetika, CNS-dempende midler og midler som gir respirasjonsdepresjon. Samtidig eller påfølgende bruk av veterinærpreparatet med buprenorfin kan føre til manglende effekt.

#### **4.9 Dosering og tilførselsvei**

##### **Analgesi**

##### **5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning**

Hund: 0,5 til 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarer til 0,1 til 0,2 ml/kg)

Katt: 0,3 til 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, intramuskulært (svarer til 0,06 til 0,12 ml/kg)

##### **10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning**

Hund: 0,5 til 1 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, subkutant, intramuskulært eller intravenøst (svarer til 0,05 til 0,1 ml/kg)

Katt: 0,3 til 0,6 mg metadonhydroklorid per kg kroppsvekt, intramuskulært (svarer til 0,03 til 0,06 ml/kg)

For å sikre nøyaktig dosering bør man måle kroppsvekt nøye og bruke en korrekt kalibrert sprøyte til administrering av produktet.

Siden respons på metadon varierer individuelt og delvis er avhengig av dosering, pasientens alder, individuelle forskjeller med hensyn til smertefølsomhet og almenntilstand, bør doseringsregime tilpasses individuelt. Effekt inntreffer hos hund 1 time etter subkutan administrasjon, omtrent 15 minutter etter intramuskulær administrasjon og i løpet av 10 minutter etter intravenøs injeksjon. Varighet av effekten er omtrent 4 timer etter intramuskulær eller intravenøs administrasjon. Effekt inntreffer hos katt 15 minutter etter administrasjon, og varighet av effekten er 4 timer i gjennomsnitt. Dyret bør undersøkes jevnlig med tanke på behov for ytterligere analgesi.

##### **Premedikasjon og/eller nevroleptanalgesi**

###### Hund:

- Metadon HCl 0,5-1 mg/kg, IV, SC eller IM

Kombinasjoner f.eks.:

- Metadon HCl 0,5 mg/kg, IV + f.eks. midazolam eller diazepam

Induksjon med propofol, vedlikehold på isofluran i oksygen.

- Metadon HCl 0,5 mg/kg + f.eks. acepromazin

Induksjon med tiopenton eller propofol til effekt, vedlikehold med isofluran i oksygen eller induksjon med diazepam og ketamin.

- Metadon HCl 0,5-1,0 mg/kg, IV eller IM +  $\alpha$ 2-agonist (f.eks. xylazin eller medetomidin)

Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran kombinert med fentanyl eller total intravenøs anestesi-protokoll (TIVA): vedlikehold med propofol kombinert med fentanyl

TIVA-protokoll: induksjon med propofol, til effekt. Vedlikehold med propofol og remifentanyl  
Kjemisk og fysisk kompatibilitet er kun vist for fortynnet oppløsning 1:5 med følgende infusjonsvæsker: natriumklorid 0,9 %, Ringers løsning og glukose 5 %.

###### Katt:

- Metadon HCl 0,3 til 0,6 mg/kg, IM

- Induksjon med benzodiazepin (f.eks. midazolam) og dissociative midler (f.eks. ketamin);
- Med beroligende middel (f.eks. acepromazin) og NSAID (meloksikam) eller sedativ (f.eks.  $\alpha$ 2-agonist);

- Induksjon med propofol, vedlikehold med isofluran i oksygen.

Dosering avhenger av ønsket analgetisk effekt og sedasjon, ønsket varighet av effekten og samtidig bruk av andre analgetika og anestetika.

I kombinasjon med andre preparater kan lavere doser brukes.

Av hensyn til sikker bruk med andre legemidler skal relevant produktlitteratur konsulteres.

Proppen skal ikke punkteres mer enn 20 ganger.

#### **4.10 Overdosering (symptomer, førstehjelp, antidoter), om nødvendig**

1,5 gang overdose førte til effektene som er beskrevet i punkt 4.6.

Katt: Ved overdoser (>2 mg/kg) kan følgende tegn observeres: salivasjon, eksitasjon, lammelse i bakben og tap av opprettingsrefleks. Anfall, krampe og hypoksi ble også observert hos noen katter. En dose på 4 mg/kg kan være fatalt hos katter. Respirasjonsdepresjon har vært beskrevet.

Hund: Respirasjonsdepresjon har vært beskrevet.

Metadon kan motvirkes av nalokson. Nalokson bør gis til effekt. Anbefalt startdose er 0,1 mg/kg.

#### **4.11 Tilbakeholdelsestid(er)**

Ikke relevant.

### **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, difenylpropylaminderivater

ATCvet-kode: QN02AC52

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Strukturelt er metadon ikke i slekt med andre opiumbaserte analgetika og finnes som en racemisk blanding. Hver enantiomer har en separat virkningsmekanisme; d-isomeren motvirker nonkompetitivt NMDA-reseptoren og hindrer gjenopptak av norepinefrin; l-isomeren er en  $\mu$ -opioidreseptoragonist.

Det finnes to undertyper  $\mu 1$  og  $\mu 2$ . Den analgetiske effekten av metadon antas å være mediert av både  $\mu 1$ - og  $\mu 2$ -undertypene, mens  $\mu 2$ -undertypen synes å mediere respirasjonsdepresjon og hemming av gastrointestinal motilitet.  $\mu 1$ -undergruppen fremkaller supraspinal analgesi og  $\mu 2$ -reseptorene fremkaller spinal analgesi.

Metadon har evnen til å fremkalle dyp analgesi. Metadon kan også brukes som premedikasjon og kan hjelpe til ved fremkalling av sedasjon i kombinasjon med beroligende midler eller sedativer. Varighet av effekten kan variere fra 1,5 til 6,5 timer. Opioider medfører doseavhengig respirasjonsdepresjon. Svært høye doser kan føre til kramper.

#### **5.2 Farmakokinetiske opplysninger**

Hos hunder absorberes metadon svært raskt ( $T_{max}$  5–15 min) etter intramuskulær injeksjon på 0,3 til 0,5 mg/kg.  $T_{max}$  ser ut til å bli forlenget ved høyere doser noe som indikerer at økt dose synes å forlenge absorpsjonsfasen. Etter intramuskulær administrering til hund synes hastighet og grad av systemisk eksponering overfor metadon å være karakterisert av doseavhengig (lineær) kinetikk. Biotilgjengeligheten er høy og varierer mellom 65,4 og 100 %, med et gjennomsnittsestimat på 90 %. Etter subkutan administrering av 0,4 mg/kg absorberes metadon langsommere ( $T_{max}$  15–140 min) og biotilgjengeligheten er  $79 \pm 22$  %. Hos hunder er distribusjonsvolumet ved steady state ( $V_{ss}$ ) henholdsvis 4,84 og 6,11 L/kg hos hanner og hunner. Den terminale halveringstiden er i området 0,9 til 2,2 timer etter intramuskulær administrering og er uavhengig av dose og kjønn. Den terminale halveringstiden kan være noe lengre etter intravenøs administrering. Den terminale halveringstiden varierer mellom 6,4 til 15 timer etter subkutan administrering. Total plasmaclearance (CL) av metadon

etter intravenøs administrering er høy, 2,92 til 3,56 L/h/kg eller ca. 70 % til 85 % av «cardiac plasma output» hos hunder (4,18 L/h/kg).

Også hos katter absorberes metadon raskt etter intramuskulær injeksjon (maksimumsverdier etter 20 min). Ved uaktsom subkutan administrering (eller ved administrasjon i et annet vev med dårlig vaskularisering) er absorpsjonen av preparatet langsommere. Den terminale halveringstiden er i området 6 til 15 timer. Clearance er medium til lav med en gjennomsnittlig (sd) verdi på 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon har høy grad av proteinbindingc (60 til 90 %). Opioider er lipofile og svake baser. Disse fysiokjemiske egenskapene fremmer intracellulær akkumulering. Derfor har opioider et stort distribusjonsvolum som i høy grad overstiger kroppens totale væske volumet. En liten mengde (3 til 4 % hos hunder) av den administrerte dosen skilles uendret ut i urinen. Resten metaboliseres i leveren og skilles deretter ut.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

Metylparahydroksybenzoat (E 218)  
Propylparahydroksybenzoat  
Natriumklorid  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Hydroklorisyre (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Skal ikke blandes med andre veterinærpreparater unntatt oppløsningsvæskene som er nevnt i punkt 4.9.

Preparatet er uforlikelig med injeksjonsvæsker som inneholder meloksikam eller andre ikke-vannholdige oppløsninger.

### **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 36 måneder

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 dager

Holdbarhet etter fortynning i ifølge bruksanvisningen: 4 timer, beskyttet fra lys

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i original pakning for å beskytte mot lys.

### **6.5 Indre emballasje, type og sammensetning**

Type beholder:

Klar, fargeløs glassflaske type I

Teflonbelagt gummipropp i bromobutyl, 20 mm

Aluminiumshette 20 mm

Pakningsstørrelse:

Pappeske som inneholder 1 hetteglass på 5, 10, 20, 25, 30 eller 50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**6.6 Særlige forholdsregler for destruksjon av ubrukt veterinærpreparat eller av avfallsmaterialer fra bruken av slike preparater**

Ubrukt legemiddel, legemiddelrester og emballasje skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

5 mg/ml: 13-9623  
10 mg/ml: 13-9624

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

03/07/2015

**10. OPPDATERINGSDATO**

08.12.2015

**FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK**

Ikke relevant.