

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Zenalpha 0,5 mg/ml + 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til hund

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder:

Virkestoffer:

Medetomidinhydroklorid	0,5 mg (tilsvarende 0,425 mg medetomidin)
Vatinoksanhydroklorid	10 mg (tilsvarende 9,2 mg vatinoksan)

Hjelpestoffer:

Metylparahydroksybenzoat (E 218)	1,8 mg
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, svakt gul til gul eller gulbrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

4.2 Indikasjoner, med angivelse av målarter

For å tilrettelegge håndtering, sedasjon og analgesi under gjennomføring av ikke-invasive, ikke-smertefulle eller mildt smertefulle prosedyrer og undersøkelser som ikke er beregnet å vare i mer enn 30 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Skal ikke brukes til dyr med kardiovaskulær sykdom, luftveissykdom eller nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Skal ikke brukes til dyr som er i sjokk eller er sterkt svekket.

Skal ikke brukes til dyr som har hypoglykemi eller som er i fare for å utvikle hypoglykemi.

Skal ikke brukes som pre-anestesi.

Skal ikke brukes til katt.

4.4 Spesielle advarsler for de enkelte målarter

Nervøse eller opphissede hunder med høye nivåer av endogene katekolaminer kan utvise redusert farmakologisk respons på alfa-2-adrenesetoragonister som medetomidin (ineffektivitet). Hos urolige dyr kan inntreden av sedative/smertedempende effekter forsinkes, eller dybden og varigheten av effektene kan bli redusert eller være ikke-eksisterende. Derfor bør hunden få muligheten til å roe seg

ned før behandlingen begynner og hvile i rolige omgivelser etter administrering av veterinærpreparatet til tydelig sedasjon er oppnådd.

4.5 Særlige forholdsregler

Særlige forholdsregler ved bruk hos dyr

Da det ikke foreligger tilgjengelige data bør behandling av valper under 4,5 måneder være basert på en nytte-risikovurdering gjort av behandlende veterinær.

Det anbefales at hunder skal faste i samsvar med gjeldende anbefalt praksis (f.eks. 4–6 timer for friske hunder) før behandling med dette veterinærpreparatet. Vann kan gis.

Dyr skal overvåkes ofte for kardiovaskulær funksjon og kroppstemperatur under sedasjon og oppvåkning.

Enkelte kardiovaskulære effekter (f.eks. bradykardi, hjertearytmier, slik som andregrads AV-blokk eller ventrikulære escape-komplekser) kan forekomme etter behandling.

I løpet av 15–45 minutter etter behandlingen vil blodtrykket sannsynligvis synke med omtrent 30–50 % fra nivået som var før behandlingen. Takykardi med normalt blodtrykk kan observeres fra ca. én time etter behandling og kan vare i opptil seks timer. Hyppig overvåking av kardiovaskulær funksjon skal derfor helst gjennomføres til takykardien har opphørt.

En reduksjon i kroppstemperatur på ca. 1–2 °C vil sannsynligvis inntreffe etter administrering. Når det har oppstått, kan hypotermi vedvare lenger enn sedasjon og analgesi. For å forhindre hypotermi, bør behandlede dyr holdes varme og ved konstant temperatur under prosedyren og til de er helt våkne.

Medetomidin kan forårsake apné og/eller hypoksemi. Denne effekten vil sannsynligvis forsterkes ved bruk sammen med opioide preparater. Hyppig overvåking av pustefunksjonen skal utføres i alle tilfeller. Det anbefales også å ha oksygen lett tilgjengelig hvis hypoksemi oppdages eller mistenkes.

Analgesi forårsaket av veterinærpreparatet kan være kortere enn den sedative effekten. Ytterligere smertebehandling skal gis ved behov. Spontan muskelskjelving eller -rykninger er forventet hos noen hunder.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer veterinærpreparatet

Utsiktet eksponering kan forårsake sedasjon og blodtrykksendringer. Det skal utvises forsiktighet under administrering av behandlingen for å unngå utsiktet selvinjeksjon, eller hud-, øye- eller slimhinnekontakt. Det anbefales at dyret holdes fast, da noen dyr kan reagere på injeksjonen (f.eks. forsvarsreaksjon).

Gravide kvinner skal utvise særlig forsiktighet ved administrasjon av veterinærpreparatet for å unngå selvinjeksjon, ettersom livmorsammentrekninger og redusert fosterblodtrykk kan oppstå etter utsiktet systemisk eksponering.

Personer med kjent hypersensitivitet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene bør håndtere veterinærpreparatet med forsiktighet.

Ved utsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget, men du **MÅ IKKE KJØRE**.

Ved hud- eller slimhinnekontakt, vask den eksponerte huden umiddelbart etter eksponering med store mengder vann og fjern kontaminerte klær som er i direkte kontakt med huden. Ved kontakt med øynene, skylle rikelig med rent vann. Dersom symptomer oppstår, søk legehjelp.

Til legen: Veterinærpreparatet inneholder medetomidin, en alfa-2-adreneseptoragonist, i kombinasjon med vatinoksan, en perifer selektiv alfa-2-adreneseptorantagonist. Symptomer etter absorpsjon kan omfatte kliniske effekter inkludert doseavhengig sedasjon, respirasjonshemming, bradykardi, hypotensjon, munntørrehet og hyperglykemi. Ventrikulære arytmier er også rapportert. Respiratoriske og hemodynamiske symptomer skal behandles symptomatisk.

4.6 Bivirkninger (frekvens og alvorlighetsgrad)

Hypotermi, bradykardi og takykardi var svært vanlig i sikkerhets- og kliniske studier. Diaré/kolitt og muskelskjelving var vanlig. Oppkast/kvalme og ufrivillig defekasjon var mindre vanlig. Hjerterytmier, slik som andregrads AV-blokk eller ventrikulære escape-komplekser, var svært vanlig i laboratoriestudier av sikkerhet. Injeksjon i sklera var svært sjelden i laboratoriestudier av sikkerhet.

Alle de ovennevnte bivirkningene var forbigående/opphørte uten behandling, selv om ekstern oppvarming ble gitt der det var nødvendig i tilfeller av hypotermi.

Frekvensen av bivirkninger angis etter følgende kriterier:

- svært vanlig (flere enn 1 av 10 behandlede dyr får bivirkning(er))
- vanlig (flere enn 1 men færre enn 10 av 100 behandlede dyr)
- mindre vanlig (flere enn 1 men færre enn 10 av 1000 behandlede dyr)
- sjeldne (flere enn 1 men færre enn 10 av 10 000 behandlede dyr)
- svært sjeldne (færre enn 1 av 10 000 behandlede dyr, inkludert isolerte rapporter).

4.7 Bruk under drektighet og diegiving

Veterinærpreparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving eller til hunder som skal brukes i avl er ikke klarlagt. Det foreligger ingen data om bruk av vatinoksan til avlsdyr. Publiserte laboratoriestudier av medetomidin hos forsøksdyr har ikke vist tegn på direkte reproduksjons- eller utviklingstoksitet. Bruk av veterinærpreparatet til drektige eller diegivende dyr er derfor ikke anbefalt.

4.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av andre sentralnervesystemdempende preparater og/eller vasodilaterende legemidler forventes å forsterke effekten av veterinærpreparatet, og en hensiktsmessig dosereduksjon bør foretas etter nytte/risikovurdering gjort av veterinær.

På grunn av den raske oppvåkningen fra sedasjon som forventes med veterinærpreparatet, er rutinemessig administrasjon av atipamezol ikke indisert etter bruk av veterinærpreparatet. Intramuskulær administrasjon av atipamezol (30 minutter etter administrasjon av veterinærpreparatet) har vært undersøkt i en studie som omfattet et begrenset antall dyr. Da takykardi ble observert hos 50 % av dyrene etter administrasjon av atipamezol, er grundig overvåkning av hjerterefrekvensen under restituering derfor anbefalt i tilfeller hvor administrasjon av atipamezol anses klinisk nødvendig.

4.9 Dosering og tilførselsvei

Til intramuskulær bruk.

Dosen beregnes i henhold til kroppsoverflaten. Dosen vil føre til en administrasjon av 1 mg medetomidin og 20 mg vatinoksan per kvadratmeter kroppsoverflate (m²).

Beregn dosen ved bruk av 1 mg/m² medetomidin eller bruk doseringstabellen nedenfor. Vær oppmerksom på at mg/kg-doseringen reduseres ettersom kroppsvekten øker.

Bruk av en egnet gradert sprøyte anbefales for å sikre nøyaktig dosering ved administrering av små volumer.

For å sikre administrasjon av en korrekt dose, bør kroppsvekten bestemmes så nøyaktig som mulig.

Tabell 1. Dosevolum basert på kroppsvekt

Hundens kroppsvekt	Dosevolum
kg	ml
3,5 til 4	0,4
4,1 til 5	0,6
5,1 til 7	0,7
7,1 til 10	0,8
10,1 til 13	1,0
13,1 til 15	1,2
15,1 til 20	1,4
20,1 til 25	1,6
25,1 til 30	1,8
30,1 til 33	2,0
33,1 til 37	2,2
37,1 til 45	2,4
45,1 til 50	2,6
50,1 til 55	2,8
55,1 til 60	3,0
60,1 til 65	3,2
65,1 til 70	3,4
70,1 til 80	3,6
>80	3,8

Gjentatt administrasjon av veterinærpreparatet under samme prosedyre har ikke blitt undersøkt, og veterinærpreparatet skal derfor ikke administreres på nytt under samme prosedyre.

Antall tillatte perforering av proppen er begrenset til maksimalt 15.

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

Veterinærpreparatet gitt med 3 og 5 ganger den anbefalte dosen, viste en litt forlenget sedasjon og større grad av reduksjon i gjennomsnittlig arterietrykk og rektal temperatur. Overdosering kan øke forekomsten av sinus-takykardi under oppvåkning.

Atipamezol kan gis for å reversere sentralnervesystemeffektene og de fleste kardiovaskulære effektene av medetomidin, med unntak av hypotensjon. Hensiktsmessig kardiopulmonal støtte skal igangsettes ved behov.

4.11 Tilbakeholdelsestid(er)

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, hypnotika og sedativer.
ATC vet-kode: QN05CM99

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Medetomidin er en potent og selektiv alfa-2-adreneseptoragonist som hemmer frigjøring av noradrenalin fra noradrenerge nevroner og gir sedasjon og analgesi. Dybden og varigheten av disse effektene er doseavhengig. Medetomidin er en racemisk blanding som inneholder den aktive enantiomeren deksmedetomidin og den inaktive enantiomeren levomedetomidin. Innenfor sentralnervesystemet hemmes sympatisk neurotransmisjon og bevissthetsnivået synker. Pustefrekvens og kroppstemperatur kan også synke. I periferien stimulerer medetomidin alfa-2-adreneseptorer i vaskulær glatt muskulatur som induserer vasokonstriksjon og hypertensjon, noe som resulterer i redusert hjertefrekvens og minuttvolum. Deksmetomidin induserer også en rekke andre alfa-2-adreneseptormediertede effekter, som inkluderer piloereksjon, undertrykking av motoriske og sekretoriske funksjoner i mage-tarmkanalen, diurese og hyperglykemi.

Vatinoksan er en perifer selektiv alfa-2-adrenoseptorantagonist som i liten grad penetrerer sentralnervesystemet. Vatinoksan administreres som den aktive (RS)-diastereomeren. Ved å begrense effekten på perifere organsystemer, vil vatinoksan forhindre eller dempe kardiovaskulære og andre effekter av deksmedetomidin utenfor sentralnervesystemet når det administreres samtidig med alfa-2-adreneseptoragonisten. De sentrale effektene av deksmedetomidin forblir uendret, selv om vatinoksan vil redusere varigheten av sedasjon og analgesi induisert av deksmedetomidin, hovedsakelig ved å øke clearance av sistnevnte ved å forbedre kardiovaskulær funksjon. Vatinoksan stimulerer frigjøring av insulin og motvirker medetomidins hyperglykemiske effekter.

Sikkerhet og effekt av veterinærpreparatet ble testet i en klinisk multisenterstudie med 223 klienteide hunder. Hunder som trengte en ikke-invasiv, ikke-smertefull eller mildt smertefull prosedyre eller undersøkelse ble behandlet med enten anbefalt dose av veterinærpreparatet (testgruppe) eller deksmedetomidin (kontrollgruppe). Prosedyrene omfattet: røntgenundersøkelse eller diagnostisk avbildning, øreundersøkelse og behandling, øyeundersøkelse og behandling, analsekkbehandling, dermatologisk undersøkelse og prosedyrer, ortopedisk undersøkelse, tannundersøkelse og biopsi, finnålsaspirasjon/overfladisk biopsi, tømning av serom eller abscess, klipping av klør, pelspleie og venøs blodprøvetaking. Etthundreogti hunder fikk testproduktet. I denne gruppen ble sedasjonen dyp nok til å utføre prosedyren etter gjennomsnittlig 14 minutter. Selv om varigheten av den klinisk nyttige sedasjonen varierer vesentlig mellom individer og tiltenkt prosedyre, hadde 73 % av tilfellene i testgruppen minst 30 minutters sedasjon, og prosedyren ble fullført i 94,5 % av tilfellene. Gjennomsnittlig hjertefrekvens i testgruppen forble innenfor normalen (60–140 slag per minutt) til enhver tid etter behandlingen; men 22 % av hundene hadde takykardi på et eller annet tidspunkt etter behandling (variasjonsbredde 140–240 slag per minutt). I kontrollgruppen behandlet med deksmedetomidin var gjennomsnittlig tid til sedasjon startet 18 minutter, og sedasjonen varte i minst 30 minutter hos 80 % av hundene. Prosedyren ble fullført i 90,1 % av tilfellene i kontrollgruppen.

5.2 Farmakokinetiske opplysninger

Etter intramuskulær administrasjon av en pilotformulering av medetomidin (1 mg/m²) + vatinoksan (30 mg/m²), ble både medetomidin og vatinoksan raskt og i høy grad absorbert fra injeksjonsstedet. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd ved 12,6 ± 4,7 (gjennomsnitt ± standardavvik) minutter og 17,5 ± 7,4 minutter for henholdsvis deksmedetomidin (den aktive enantiomeren av medetomidin) og vatinoksan. Vatinoksan økte distribusjonsvolumet og clearance av deksmedetomidin. Slik ble clearance av deksmedetomidin doblet når det ble gitt i kombinasjon med vatinoksan. Samme fenomen ble også sett ved intravenøs administrasjon.

Konsentrasjoner av deksmedetomidin og vatinoksan i cerebrospinalvæske (CSF) ble målt etter intravenøs administrasjon av den endelige formuleringen av veterinærpreparatet. Ubundet fraksjon i plasma: CSF-forholdet var ca. 50:1 for vatinoksan og 1:1 for deksmedetomidin.

Medetomidins plasmaproteinbinding er høy (85–90 %). Medetomidin oksideres hovedsakelig i leveren, en mindre mengde gjennomgår metylering i nyrene, og utskillelsen skjer hovedsakelig via urin. Vatinoksans plasmaproteinbinding er ca. 70 %. Lave nivåer kan påvises i sentralnervesystemet. Vatinoksan metaboliseres i svært begrenset grad hos hunder. Kun en liten mengde (< 5 %) av vatinoksandosen er sett utskilt via urinen. Dette tyder på at vatinoksan mest sannsynlig elimineres i feces, selv om ingen tilgjengelige data kan bekrefte dette.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Mannitol
Sitronsyremonohydrat
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylparahydroksybenzoat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Konsentrert saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, bør dette veterinærpreparatet ikke blandes med andre veterinærpreparater.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for veterinærpreparatet i uåpnet salgspakning: 3 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Indre emballasje, type og sammensetning

Hetteglass av klart type I-glass lukket med en belagt bromobutylgummipropp med aluminiumsforsegling og vippeløkk.

Pappeske med 1 hetteglass á 10 ml
Pappeske med 5 esker med 1 hetteglass á 10 ml
Pappeske med 10 esker med 1 hetteglass á 10 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt veterinærpreparat, rester og emballasje fra bruken av slike preparater

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Vetcare Oy
P.O. Box 99
24101 Salo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/2/21/279/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15/12/2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (<http://www.ema.europa.eu/>)

FORBUD MOT SALG, UTLEVERING OG/ELLER BRUK