

LÄKEMEDELSMONOGRAFI

Zenalpha

(medetomidinhydroklorid; vatinoxanhydroklorid)

Publicerad: 15 december 2022

Senast uppdaterad: 15 december 2022

Kategori: Läkemedel för djur

Här beskrivs läkemedlet Zenalpha kortfattat tillsammans med Läkemedelsverkets värdering. För fullständig information se SPC eller EPAR.

TEXT LÄKEMEDELSVERKET

Indikation, dosering

För att möjliggöra fasthållning, sedering och analgesi vid utförandet av icke-invasiva, icke-smärtsamma eller lindrigt smärtsamma ingrepp och undersökningar som är avsedda att pågå i högst 30 minuter.

För intramuskulär användning.

Dosen baseras på kroppsytan. Dosen kommer att leda till att 1 mg medetomidin och 20 mg vatinoxan administreras per kvadratmeter kroppsytan (m^2). Beräkna dosen med $1 \text{ mg}/m^2$ medetomidin eller använd doseringstabellen i produktresumén. Observera att dosen i mg/kg minskar när kroppsvikten ökar.

Upprepad administrering av läkemedlet under samma procedur har inte utvärderats och läkemedlet bör därför inte administreras på nytt under samma procedur.

Bakgrund

Zenalpha är ett kombinationsläkemedel som innehåller medetomidin och vatinoxan. Medetomidin är en potent och selektiv alfa-2-adrenoceptoragonist som hämmar frisättningen av noradrenalin från noradrenerga neuroner. Ett flertal läkemedel innehållande medetomidin finns godkända till hund för sedering och analgesi. Vatinoxan är en ny veterinärmedicinsk substans. Den verkar genom att binda till och blockera alfa-2-adrenoceptorer i hjärtat och blodkärlen, med syfte att minimera oönskade kardiovaskulära effekter som kan orsakas av medetomidin. Vatinoxans förmåga att penetrera centrala

nervsystemet är låg.

De farmakodynamiska effekterna av medetomidin är välkända. I centrala nervsystemet hämmar medetomidin den sympatiska neurotransmissionen och medvetandegraden sänks. Andningsfrekvensen och kroppstemperaturen kan också minska. Perifert stimulerar medetomidin alfa-2-adrenoceptorer i kärlets glatta muskulatur, vilket inducerar vasokonstriktion och hypertoni som i sin tur leder till sänkt hjärtfrekvens och sänkt hjärtminutvolym. De farmakodynamiska effekterna av vatinoxan i kombination med medetomidin studerades i ett flertal studier. Studierna visade att de centrala effekterna av medetomidin inte påverkas av vatinoxan men att de perifera effekterna, så som initialt ökat blodtryck följt av minskad hjärtfrekvens och minskad hjärtminutvolym, dämpas av vatinoxan. Den förbättrade kardiovaskulära funktionen leder till ökad clearance av medetomidin vilket ger en minskad varaktighet av sederingen.

Effekt

Dosen $1 \text{ mg}/m^2$ medetomidin är densamma som för tidigare godkända produkter. Dosvalet av vatinoxan baserades på resultat från två dosbestämningsstudier, farmakodynamik/farmakokinetik-modellering samt publicerad litteratur. Sammanfattningsvis gav dessa data tillräckligt stöd för att vidare studera effekt och säkerhet vid dos-ration 1:20 ($1 \text{ mg}/m^2$ medetomidin och $20 \text{ mg}/m^2$ vatinoxan).

En randomiserad, blindad fältstudie utfördes med syfte att konfirmera effekt och säkerhet av Zenalpha under fältförhållanden. Målet med studien var att visa att kombinationen av vatinoxan och medetomidin ger likvärdig (non-inferior) effekt samt bättre (superior) säkerhet jämfört med att endast administrera en alfa-2-adrenoceptoragonist, i detta fall dexmedetomidin. Eftersom medetomidins (aktiv substans i Zenalpha) och dexmedetomidins farmakologiska effekter anses mycket lika accepterades dexmedetomidin som positiv kontroll. I studien inkluderades privatägda hundar i behov av sedering i samband med lindrigt smärtsamma eller icke-smärtsamma ingrepp eller undersökningar, exempelvis kloklippning, analsäcksbehandling, röntgen, biopsitagning, undersökning och behandling av öron samt ledinjektioner. Endast friska hundar eller hundar med mild systemisk sjukdom inkluderades.

Zenalpha gavs till 110 hundar i enlighet med produktresumén och 113 hundar sederades med dexmedetomidin (enligt rekommenderad dos, $0,5 \text{ mg}/m^2$). I effektutvärderingen inkluderades 208 hundar (Zenalpha = 109, kontroll = 99). Av de som sederats med Zenalpha kunde ingreppet fullföljas hos 103 av fallen (94,5 %) vilket var jämförbart med kontrollgruppen (90 av 99, 90,9 %). Statistisk analys av detta primära effektmått uppskattade skillnaden mellan grupperna till -5,7 % (95 % KI: -23,6 % till 12,2 %) vilket var inom det prespecificerade

intervallet (-25 % till 25 %) för att visa non-inferiority.

Analgesi mättes med mechanical nociceptive threshold (MNT) vilket är en metod för att mäta respons på smärtstimulering. Resultaten visade att analgesin var jämförbar mellan Zenalpa och kontrollprodukten i upp till 30 min. Undersökningar som utfördes senare än 30 min efter administrering visade att durationen av den sederande och analgetiska effekten var mer kortvarig för Zenalpa jämfört med dexmedetomidin. Sammantaget bedömdes effekten vara likvärdig för Zenalpa och den positiva kontrollen i upp till 30 minuter efter administrering.

Hjärtfrekvens användes som en markör för att mäta kardiovaskulära bieffekter och för att undersöka om Zenalpa har en fördelaktig säkerhet avseende detta. I en tidigare studie visades att korrelationen mellan hjärtfrekvens och hjärtminutvolymen är god. Hjärtfrekvens accepterades därför som en markör för att mäta kardiovaskulära bieffekter. Hjärtfrekvens mättes vid ett flertal tillfällen upp till sex timmar efter administrering (se tabell nedan). Både Zenalpa och kontrollprodukten orsakade en sänkning av hjärtfrekvensen men sänkningen var mindre efter administrering av Zenalpa. Efter 180 minuter hade medelhjärtfrekvensen återgått till samma frekvenser som innan behandling hos de som fått Zenalpa. I kontrollgruppen var medelhjärtfrekvensen fortfarande sänkt sex timmar efter administrering.

Kroppstemperaturen sjönk i båda grupperna efter administrering. Minskningen var större i testgruppen från 30 till 90 minuter efter administrering, men temperaturen återgick snabbare till normalvärdet jämfört med kontrollgruppen. Den lägsta kroppstemperaturen som noterades i testgruppen var 37,3 °C jämfört med

Tabell 1				
Grupp	Tid till sederingsdebut (medel)	Duration sedering	Medeltid sedering	Andel hundar med ≥ 30 min sedering
Zenalpa	4–55 (14) min	8 min–1 h 44 min	43 min	73 %
Kontroll	4–75 (18) min	5 min–5 h 43 min	1 h 41 min	80 %

Tabell 2. Tabell över medelhjärtfrekvensen (slag/minut) innan och efter behandling												
Grupp	Före administrering	Minuter efter administrering										
		5	15	30	45	60	90	120	180	240	300	360
Zenalpa	114	70	64	72	71	74	84	96	112	122	118	120
Kontroll	109	70	54	48	46	46	45	47	53	66	79	96

36,8 °C i kontrollgruppen.

Atipamezol är en alfa-2 adrenoreceptorantagonist som används för att upphäva effekten av medetomidin/dexmedetomidin. I en studie inkluderande åtta hundar undersöktes effekterna av intramuskulär administrering av atipamezol (fem gånger dosen av medetomidin) 30 minuter efter administrering av medetomidin/vatinoxan (enligt rekommenderad dos). Djuren återhämtade sig lugnt från sedering och kardiovaskulära mätvärden återgick snabbt till det normala. Takykardi sågs dock hos fyra av åtta hundar efter administrering av atipamezol vilket skulle kunna reflektera en potentiell additiv effekt av vatinoxan och atipamezol.

Säkerhet

Säkerheten utvärderades i två laboratoriestudier med fokus på säkerhet, i fältstudien beskriven ovan samt i studierna som gav stöd till dosval och produktens verkningsmekanism. I den första laboratoriestudien utvärderades säkerheten av Zenalpa efter intravenös administrering och i den andra utvärderades lokal tolerans efter intramuskulär administrering, vilket är den godkända administreringsvägen.

I den första studien gavs Zenalpa till friska försökshundar i doser upp

till fem gånger den rekommenderade dosen en gång dagligen i fyra dagar. De biverkningar som sågs var förväntade biverkningar av sedering såsom diarré, ofrivillig tarmtömning, muskeltremor och hypotermi. På EKG sågs både bradykardi och takykardi. Andra gradens AV block noterades hos två av 24 hundar som fått Zenalpa. Dosberoende takykardi noterades hos 14 av 24 djur som fått Zenalpa. Hos de åtta djur som fått den rekommenderade dosen observerades takykardi (upp till 228 slag/minut) vid totalt sju tillfällen under en till två timmar efter administrering. När Zenalpa gavs i överdos sågs en något förlängd sedering och större minskning av genomsnittligt arteriellt tryck och rektaltemperatur (upp till 3 °C). Inga förändringar som ansågs kopplade till behandling noterades med avseende på hematologiska och blodkemiska standardparametrar, på urinanalys, eller vid obduktion.

I studien där lokal tolerans utvärderades reagerade en av sex hundar med tecken på mild smärta vid injektion. Inga lokala reaktioner såsom svullnad eller rodnad noterades.

I fältstudien noterades liknande biverkningar som i laboratoriestudierna. Hos 24/110 (22 %) av hundarna →

Kungörelse om stipendium

Michael Forsgren avled den 10 januari 1987, då han befann sig i slutfasen av sina veterinärmedicinska studier. Michael Forsgrens familj har beslutat att tillgångar, som Michael Forsgren ägde, ska överföras till en stiftelse med ändamål att främja fördjupning inom veterinärmedicin, från sällskapsdjur, djurhållning i svenskt lantbruk till fältstudier i utvecklingsländer, främst i samband med grundutbildningen och initial forskarutbildning (travsport prioriteras dock ej). Stiftelsens styrelse utgörs av Michael Forsgrens bror Joachim Forsgren, docent Kerstin Hansson och ordföranden i Veterinärmedicinska föreningen Karin Kjellander.

Michael Forsgrens stiftelse utlyser följande stipendier

Under 2023 kommer att utbetalas ett totalt belopp om ca 150 000 kr fördelat på ett eller flera stipendier, beroende på vad styrelsen bedömer lämpligt vid granskning av inkomna ansökningar. Ansökan ska mejlas till *docent Kerstin Hansson, Inst för klin vetenskaper* på kerstin.hansson@slu.se, senast 2023-04-17.

Följande upplysningar ska finnas i ansökan

- Sökandens namn, adress (inkl. e-postadress), telefonnummer och personnummer.
- Sökandens betyg och andra studiemeriter.
- Uppgift om den forskning, som sökanden önskar finansiera med stipendium och vilket belopp som önskas för detta. Därvid bör anges i vilken utsträckning önskat belopp avser resor, uppehälle, forskningsmaterial etc. (Stipendiemedel för täckande av reskostnader och uppehälle för anhöriga kan inte påräknas.)
- De särskilda upplysningar som sökanden önskar åberopa.
- Uppgift om eventuella stipendier eller bidrag från annat håll.

Senast inom två år efter tilldelning av medel förväntar sig stiftelsens styrelse en redogörelse för hur medlen använts och vilka resultat som framkommit. Beslut om stipendieutdelning beräknas ske före sommaren 2023.

Mars 2023, Michael Forsgrens stiftelse

som fått Zenalpa noterades kortvarig (≤ 10 minuter) takykardi (mellan 140 och 240 slag per minut) vid något tillfälle från administrering till sex timmar efter behandling. Övriga biverkningar som sågs var diarré, kräkning/illamående/hulkningar samt hypotermi. Närmare hälften av hundarna reagerade med smärta vid administrering av Zenalpa. Adekvat fasthållning av djuret rekommenderas därför.

Data från studier på möss har visat att vatinoxan kan sänka blodsockernivåerna. Zenalpa ska därför inte användas till djur med hypoglykemi eller till djur med risk att utveckla hypoglykemi.

Läkemedelsverkets värdering

Zenalpa utgör ett alternativ till medetomidin eller dexmedetomidin vid sedering av hund vid icke-smärtsamma eller lindrigt smärtsamma ingrepp och undersökningar som förväntas pågå i högst 30 minuter. Zenalpa ger en mer kortvarig sedering, som i regel inträder snabbare, än medetomidin/dexmedetomidin. Den sederande och analgetiska effekten är dock jämförbar med medetomidin/dex-

medetomidin i upp till 30 minuter efter administrering. Zenalpa är endast avsett för ingrepp med kortare duration där upprepad dosering inte krävs.

Jämfört med medetomidin/dexmedetomidin har Zenalpa fördelen att ge en mindre sänkning av hjärtfrekvensen och en mindre negativ påverkan på hjärtminutvolymen. Övergående kardiovaskulära bieffekter motsvarande de som ses vid sedering med endast en alfa-2-adrenoceptoragonist är dock mycket vanliga även efter administrering av Zenalpa. Takykardi är mycket vanligt förekommande och kan kopplas till vatinoxans farmakologiska effekt. Djurets kardiovaskulära funktion och kroppstemperatur ska övervakas ofta under sedering och återhämtning. Zenalpa ska inte användas till djur med kardiovaskulär sjukdom.

Eftersom återhämtningen från sedering är relativt snabb är rutinmässig administrering av atipamezol inte motiverat. Administrering av atipamezol medför en ökad risk för takykardi. Noggrann övervakning av hjärtfrekvensen är därför

nödvändig i de fall administrering av atipamezol anses kliniskt nödvändig.

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns för central procedur i European Public Assessment Report (EPAR) Zenalpa, INN-medetomidine hydrochloride / vatinoxan hydrochloride. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zenalpa-epar-public-assessment-report_en.pdf ■

ATC-kod: QN05CM99, Kombinationer.

Läkemedelsform, styrka:

Injektionsvätska, lösning för hund, 0,5 mg/ml + 10 mg/ml.

Innehavare av godkännande för försäljning: Vetcare Oy.

Ombud: Dechra Veterinary Products AB.

Datum för godkännande: 2021-12-15.

Godkännandeprocedur: Central procedur.

Agria
Djurförsäkring

Dags att söka bidrag för nästa års forskning!



Agria & Svenska Kennelklubben
FORSKNINGSFOND

Du som bedriver forskning kring sällskapsdjur kan ansöka om medel ur Agria Djurförsäkring och Svenska Kennelklubben Forskningsfond inför 2024.

Fonden prioriterar ansökningar rörande katt och forskning inom sällskapsdjurens psykiska, sociala och ekonomiska betydelse för den enskilda människan och samhället i stort. Fonden välkomnar också projekt inom veterinärmedicin, genetik och etologi.

Totalt delas omkring nio miljoner kronor ut årligen till vetenskaplig forskning om hundar, katter och smådjur från Agria Djurförsäkring och Svenska Kennelklubbens gemensamma forskningsfond.

Ansökan sker i två steg

I Steg 1 skriver forskaren en kort ansökan, som bedöms utifrån relevans och potential. De ansökningar som Forskningskommittén anser kan uppfylla fondens syften och mål, bjuds in att ansöka i Steg 2.

Steg 1 – öppet för ansökningar under perioden 1 – 30 april 2023.

Steg 2 – öppet för ansökningar under perioden 1 – 30 september 2023.

Mer information och länk till ansökningssystemet finns på www.hundforskning.se