**1. HEITI DÝRALYFS**

Prevomax 10 mg/ml stungulyf, lausn, fyrir hunda og ketti.

**2. INNIHALDSLÝSING**

Einn ml inniheldur:

**Virk innihaldsefni:**

Marópítant 10 mg.

**Hjálparefni:**

Bensýlalkóhól (E1519) 11,1 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

**3. LYFJAFORM**

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus eða ljósgul lausn.

**4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

**4.1 Dýrategund(ir)**

Hundar og kettir

**4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir**

Hundar:

• Til meðferðar og til að koma í veg fyrir ógleði af völdum krabbameinslyfjameðferðar.

• Til að koma í veg fyrir uppköst, nema af völdum ferðaveiki.

• Til meðferðar á uppköstum ásamt annarri stuðningsmeðferð.

• Til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst í tengslum við aðgerð og flýta bata eftir svæfingu eftir notkun μ-ópíóíðviðtakaörvans morfíns.

Kettir:

• Til að koma í veg fyrir uppköst og draga úr ógleði, nema af völdum ferðaveiki.

• Til meðferðar við uppköstum, ásamt annarri stuðningsmeðferð.

**4.3 Frábendingar**

Engar.

**4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund**

Uppköst geta tengst alvarlegu ástandi sem dregur mjög þrótt úr dýrinu, að meðtaldri teppu í meltingarvegi. Því á að meta ástandið með viðeigandi greiningu.

Í góðum dýralækningavenjum felst að nota eigi uppsölulyf ásamt stuðningsmeðferð, svo sem sérstöku mataræði og vökvagjöf, á meðan leitað er að orsök uppkastanna.

Ekki er mælt með því að nota dýralyfið við uppköstum vegna ferðaveiki.

Hundar:

Þótt sýnt hafi verið fram á að marópítant verki bæði til meðferðar og í forvarnarskyni við uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar, sást betri verkun ef það var notað fyrirbyggjandi. Þess vegna er mælt með því að gefa dýralyfið áður en krabbameinslyfið er gefið.

Kettir:

Sýnt var fram á verkun marópítants til að draga úr ógleði með notkun líkans (xylazin-örvuð ógleði).

**4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun**

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Ekki hefur verið gengið úr skugga um öryggi dýralyfsins hjá hundum undir 8 vikna aldri, hjá köttum undir 16 vikna aldri eða hjá hvolpafullum og kettlingafullum eða mjólkandi tíkum og læðum. Dýralyfið má eingöngu nota að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis.

Marópítant umbrotnar í lifur og á því að nota það með varúð hjá dýrum með lifrarsjúkdóm. Þar sem marópítant safnast upp í líkamanum meðan á 14 daga meðferð stendur vegna mettunar umbrotsferla á að viðhafa nákvæmt eftirlit með lifrarstarfsemi, ásamt öllum aukaverkunum, meðan á langtímameðferð stendur.

Fara á varlega í að nota dýralyfið hjá dýrum með hjartasjúkdóma eða tilhneigingu til þeirra þar sem marópítant er með sækni í Ca-og K-jónagöng. Vart varð við um 10% aukningu á QT bili á hjartarafriti (ECG) í rannsókn á heilbrigðum hundum af beagle kyni sem fengu 8 mg/kg, en ekki er líklegt að slík aukning hafi klíníska þýðingu.

Vegna þess að tímabundinn verkur kemur oft fram við inndælingu undir húð gæti þurft að nota viðeigandi aðferðir til að kyrrsetja dýrið. Inndæling á kældu lyfi getur dregið úr verk á stungustað.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Þvoið hendur eftir notkun. Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýralyfinu fyrir slysni, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins. Í rannsóknum á rannsóknastofum hefur komið í ljós að marópítant getur valdið augnertingu. Ef dýralyfið kemst í augu fyrir slysni, á að skola augun upp úr nægu vatni og leita til læknis.

**4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)**

Verkur á stungustað getur komið fyrir þegar lyfið er gefið undir húð. Algengt er að miðlungs alvarleg eða alvarleg viðbrögð við inndælingunni komi fram hjá köttum (hjá um þriðjungi katta).

Örsjaldan koma fyrir einkenni bráðaofnæmis (ofnæmisbjúgur, ofsakláði, hörundsroði, örmögnun, mæði og slímhúðarfölvi).

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)

- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)

- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)

- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)

- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik).

**4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp**

Notið einungis að undangengnu ávinnings/áhættumati dýralæknis vegna þess að ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á eituráhrifum á frjósemi hjá nokkurri dýrategund

**4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki á að nota dýralyfið samhliða kalsíumgangalokum þar sem marópítant er með sækni í kalsíumgöng.

Marópítant hefur mikla bindingu við plasmaprótein og getur keppt við önnur lyf með mikla bindingu.

**4.9 Skammtar og íkomuleið**

Til notkunar undir húð eða í bláæð hjá hundum og köttum.

Dýralyfið á að gefa undir húð eða í bláæð, einu sinni á dag, í skammti sem nemur 1 mg af marópítanti/kg líkamsþyngdar (1 ml /10 kg líkamsþyngdar) í allt að 5 daga í röð. Ef dýralyfið er gefið í bláæð skal gefa það sem stakan skammt (bolus) og ekki blanda það öðrum vökvum.

Til þess að koma í veg fyrir uppköst á að gefa dýralyfið með meira en 1 klukkustundar fyrirvara. Verkunin helst í u.þ.b. 24 klukkustundir og má því gefa töflurnar kvöldið áður en lyfið sem veldur uppköstunum er gefið (t.d. krabbameinslyf).

Þar sem lyfjahvörf geta verið mjög breytileg og marópítant safnast upp í líkamanum við endurtekna

gjöf einu sinni á dag, getur verið að minni skammtar dugi fyrir ákveðna einstaklinga og þegar

skammturinn er gefinn aftur.

Sjá einnig „Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum“ (kafli 4.5) þegar lyfið er gefið með inndælingu undir húð.

**4.10 Ofskömmtun (einkenni, bráðameðferð, móteitur, ef þörf krefur)**

Fyrir utan tímabundin viðbrögð á stungustað eftir inndælingu undir húð þoldist marópítant vel í hundum og ungum köttum sem fengu allt að 5 mg/kg (5 sinnum ráðlagðan skammt) innspýtingu daglega í 15 daga samfleytt (3 sinnum ráðlagða tímalengd meðferðar). Engin gögn liggja fyrir um ofskömmtun hjá fullorðnum köttum.

**4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu**

Á ekki við.

**5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum.

ATCvet flokkur: QA04AD90

**5.1 Lyfhrif**

Uppköst eru flókið ferli sem lýtur samhæfingu uppsölustöðvar heilans. Þessi stöð er gerð úr nokkrum frumukjörnum heilastofns (postrema reit, bragðskynskjarna (nucleus tractus solitarius), baklægum hreyfikjarna skreyjutaugar) sem taka við miðlægum og útlægum skyntaugaáreitum og samþætta þau og efnaáreitum úr blóðrásinni og heila- og mænuvökva.

Marópítant er neirókínín 1 (NK1) viðtakablokki sem verkar þannig að hann hamlar bindingu substance P, en það er neurópeptíð í takýkínínflokknum. Substance P finnst í marktækri þéttni í frumukjörnunum sem mynda uppsölustöðina og er talið vera aðaltaugaboðefnið sem kemur við sögu í uppköstum. Með því að hamla bindingu substance P í uppsölustöðinni verkar marópítant gegn orsökum uppkasta hvort sem þeim er miðlað með taugum eða vessum (miðlægt og útlægt). Í ýmsum *in vitro* prófunum hefur verið sýnt fram á að marópítant binst NK1 viðtakanum sértækt með skammtaháðri mótverkun á starfsemi substance P.

Marópítant er áhrifaríkt gegn uppköstum. Í rannsóknum var sýnt fram á uppsöluhemjandi verkun marópítants gagnvart uppsöluvaldandi lyfjum með miðlæga eða útlæga verkun, að meðtöldu apómorfíni, cisplatíni, ípekakmixtúru (hundar) og xylazini (kettir).

Merki um ógleði ásamt miklu munnvatnsrennsli og svefnhöfga geta haldið áfram að vera til staðar eftir meðferð hjá hundum.

**5.2 Lyfjahvörf**

Hundar:

Þegar hundum var gefið marópítant sem stakur skammtur undir húð sem nam 1 mg/kg líkamsþyngdar, einkenndust lyfjahvörfin af hámarksþéttni (Cmax) í plasma sem nam um 92 ng/ml; náðist þetta á innan við 0,75 klukkustundum eftir skammt (Tmax). Eftir að hámarksþéttni var náð minnkaði blóðþéttni með sýnilegum helmingunartíma brotthvarfs (t1/2) sem nam 8,84 klukkustundum. Eftir stakan 1 mg/kg skammt í bláæð var upphafsplasmaþéttni 363 ng/ml. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (Vss) var 9,3 l/kg og heildarúthreinsun var1,5 l/klst./kg. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 5,8 klst. eftir gjöf í bláæð.

Í klínískum rannsóknum voru plasmagildi marópítants farin að sýna virkni frá einni klukkustund eftir lyfjagjöf.

Aðgengi marópítants hjá hundum eftir gjöf undir húð var 90,7%. Marópítant sýnir lyfjahvörf sem eru línuleg þegar það er gefið undir húð á skammtabilinu 0,5-2 mg/kg.

Eftir endurtekna gjöf undir húð í fimm daga samfleytt á skömmtum sem gefnir voru einu sinni á dag og námu 1 mg/kg líkamsþyngdar var uppsöfnun 146%. Marópítant verður fyrir cýtókróm P450 (CYP) umbroti í lifur. CYP2D15 og CYP3A12 greindust sem þau samform (ísóform) sem koma við sögu í lifrarumbroti marópítants í hundum.

Úthreinsun um nýru er minni háttar brotthvarfsleið, en minna en 1% af 1 mg/kg skammti undir húð kom fram í þvagi sem marópítant eða aðal umbrotsefni þess. Próteinbinding marópítants í plasma hjá hundum er yfir 99%.

Kettir:

Þegar köttum var gefið marópítant sem stakur skammtur undir húð sem nam 1 mg/kg líkamsþyngdar, einkenndust lyfjahvörfin af hámarksþéttni (Cmax) í plasma sem nam um 165 ng/ml; náðist þetta að meðaltali á 0,32 klukkustundum (19 mínútum) eftir skammt (Tmax). Eftir að hámarksþéttni var náð minnkaði blóðþéttni með sýnilegum helmingunartíma brotthvarfs (t1/2) sem nam 16,8 klukkustundum. Eftir stakan 1 mg/kg skammt í bláæð var upphafsplasmaþéttni 1040 ng/ml. Dreifingarrúmmál í jafnvægi (Vss) var 2,3 l/kg og heildarúthreinsun var0,51 l/klst./kg. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 4,9 klst. eftir gjöf í bláæð. Lyfjahvörf marópítants hjá köttum virðast aldursháð, þannig að úthreinsun er meiri hjá kettlingum en fullorðnum köttum.

Í klínískum rannsóknum voru plasmagildi marópítants farin að sýna virkni frá einni klukkustund eftir lyfjagjöf.

Aðgengi marópítants hjá köttum eftir gjöf undir húð var 91,3%. Marópítant sýnir lyfjahvörf sem eru línuleg þegar það er gefið undir húð á skammtabilinu 0,25-3 mg/kg.

Eftir endurtekna gjöf undir húð í fimm daga samfleytt á skömmtum sem gefnir voru einu sinni á dag og námu 1 mg/kg líkamsþyngdar var uppsöfnun 250%. Marópítant verður fyrir cýtókróm P450 (CYP) umbroti í lifur. CYP1A og CYP3A-tengd ensím greindust sem þau samform (ísóform) sem koma við sögu í lifrarumbroti marópítants í köttum.

Úthreinsun um nýru og með saur eru minni háttar brotthvarfsleiðir marópítants og kom minna en 1% af 1 mg/kg skammti undir húð fram í þvagi eða saur sem marópítant. 10,4% af aðalumbrotsefninu endurheimtist í þvagi og 9,3% í saur. Próteinbinding marópítants í plasma hjá köttum var metin 99,1%.

**6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

**6.1 Hjálparefni**

Betadex súlfóbútýleternatríum

Bensýlalkóhól (E1519)

Sítrónusýra, vatnsfrí

Natríumhýdroxíð

Vatn fyrir stungulyf

**6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu dýralyfi saman við önnur dýralyf í sömu sprautu, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

**6.3 Geymsluþol**

Geymsluþol dýralyfsins í söluumbúðum: 2 ár

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 56 dagar.

**6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður þessa dýralyfs.

**6.5 Gerð og samsetning innri umbúða**

Gulbrúnt hettuglas úr gleri af gerð 1, lokað með húðuðum klóróbútýltappa og álhettu í pappaöskju.

Í hverri pakkningu er eitt 10 ml, 20 ml, 25 ml eða 50 ml hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýralyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra**

Farga skal ónotuðu dýralyfi eða úrgangi vegna dýralyfs í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Le Vet. Beheer B.V.

Wilgenweg 7

3421 TV Oudewater

Holland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/2/17/211/001-004

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

**10**. **DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**