

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Insistor 10 mg/ml raztopina za injiciranje za pse in mačke

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje:

Učinkovina:

metadonijev klorid	10 mg
(kar ustreza 8,9 mg metadona)	

Pomožne snovi:

metilparahidroksibenzoat (E218)	1,0 mg
propilparahidroksibenzoat	0,2 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi in mačke.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

- analgezija
- premedikacija za splošno anestezijo ali nevroleptanalgezijo v kombinaciji z nevroleptikom

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite pri živalih z napredovalo dihalno odpovedjo.

Ne uporabite pri živalih s hudo okvaro jeter ali ledvic.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Zaradi raznolikosti individualnega odziva na metadon je treba živali redno spremljati, da se zagotovi zadostna učinkovitost v želenem času trajanja učinka.

Pred uporabo zdravila je treba opraviti natančen klinični pregled.

Pri mačkah je dilatacija zenic vidna še dolgo po tem, ko analgetični učinek popusti. Zato to ni primeren parameter za ocenjevanje klinične učinkovitosti danega odmerka.

Pri velikih angleških hrtih je za doseganje učinkovitih plazemskih ravni lahko potreben večji odmerek kot pri drugih pasmah.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Metadon lahko občasno povzroči respiratorno depresijo, zato je tako kot pri drugih opioidnih zdravilih potrebna pozornost pri zdravljenju živali z okvarjeno dihalno funkcijo ali živali, ki prejemajo zdravila, ki lahko povzročijo respiratorno depresijo. Za zagotovitev varne uporabe zdravila je treba zdravljenje živali redno spremljati, vključno s preverjanjem srčnega pulza in dihanja.

Ker se metadon presnavlja v jetrih, lahko pri živalih z okvarjenim delovanjem jeter pride do vpliva na intenzivnost in trajanje delovanja.

V primeru okvare delovanja ledvic, srca ali jeter ali šoka je lahko z uporabo zdravila povezano večje tveganje.

Varnost metadona pri psih, mlajših od 8 tednov, in mačkah, mlajših od 5 mesecev, ni bila dokazana. Učinek opioida na poškodbo glave je odvisen od vrste in resnosti poškodbe ter zagotovljene dihalne podpore.

Varnost pri klinično prizadetih mačkah ni bila v celoti ocenjena. Zaradi tveganja za vznemirjenost je pri ponavljajoči se uporabi pri mačkah potrebna previdnost.

Razmerje korist-tveganje uporabe zdravila mora oceniti lečeči veterinar.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Metadon lahko po razlitju po koži ali nehotenem samo-injiciranju povzroči respiratorno depresijo. Izogibajte se stiku s kožo, očmi in usti ter pri ravnanju z zdravilom uporabljajte nepremočljive rokavice. V primeru razlitja po koži ali stika z očmi prizadete dele takoj izperite z veliko količino vode. Odstranite kontaminirana oblačila.

Osebe z znano preobčutljivostjo na metadon naj se izogibajo stiku z zdravilom. Metadon ima potencial za povzročitev smrti ploda. Nosečim ženskam se odsvetuje ravnanje z zdravilom.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino, vendar NE VOZITE, saj lahko nastopi sedacija.

NASVET ZA ZDRAVNIKE: Metadon je opioid, katerega toksičnost lahko povzroči klinične učinke, vključno z respiratorno depresijo ali apnejo, sedacijo, hipotenzijo in komo. Če nastopi respiratorna depresija, je treba uvesti kontrolirano predihavanje. Za odpravo simptomov se priporoča uporaba opioidnega antagonistu naloksona.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Zelo pogosto so po dajanju zdravila opazili naslednje učinke:

Mačke: Lahko pride do respiratorne depresije. Opazili so blage učinke vznemirjenosti: oblizovanje ustnic, vokalizacijo, uriniranje, defekacijo, midriazo, hipertermijo in diarejo. Poročali so o hiperalgeziji. Vsi učinki so bili prehodne narave.

Psi: Lahko pride do respiratorne depresije in bradikardije. Opazili so blage učinke: sopenje, oblizovanje ustnic, salivacijo, vokalizacijo, neenakomerno dihanje, hipotermijo, fiksiran pogled in tremor telesa. V prvi uri po odmerjanju je občasno mogoče opaziti uriniranje in defekacijo. Vsi učinki so bili prehodne narave.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali);
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali);
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali);
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali) in
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri).

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Metadon prehaja preko placente.

Študije na laboratorijskih živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije pri ciljnih živalskih vrstah ni bila ugotovljena. Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti ali laktacije.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za sočasno uporabo z nevroleptiki glejte poglavje 4.9.

Metadon lahko poveča učinke analgetikov, zaviralcev osrednjega živčnega sistema in učinkovin, ki povzročajo respiratorno depresijo. Uporaba tega zdravila sočasno z buprenorfinom ali po njem lahko privede do zmanjšane učinka.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Pred dajanjem je treba natančno določiti telesno maso.

Analgezija

Psi: 0,5 mg do 1 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, s.c., i.m. ali i.v., (kar ustreza 0,05 ml/kg do 0,1 ml/kg)

Mačke: 0,3 mg do 0,6 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.m., (kar ustreza 0,03 ml/kg do 0,06 ml/kg)

Za zagotovitev natančnosti odmerjanja pri mačkah je treba za dajanje zdravila uporabiti ustrezno kalibrirano injekcijsko brizgo.

Ker se individualni odziv na metadon razlikuje in je odvisen od odmerka, starosti zdravljenih živali, individualnih razlik v občutljivosti na bolečino ter splošnega zdravstvenega stanja, je treba optimalni režim odmerjanja določiti individualno.

Pri psih delovanje nastopi 1 uro po subkutanem dajanju, približno 15 minut po intramuskularnem injiciranju ter do 10 minut po intravenskem injiciranju. Trajanje učinka je približno 4 ure po intramuskularnem ali intravenskem dajanju.

Pri mačkah delovanje nastopi 15 minut po intramuskularnem dajanju, trajanje učinka pa je povprečno 4 ure.

Žival je treba redno pregledovati, da se oceni, ali je naknadno potrebna dodatna analgezija.

Premedikacija in/ali nevroleptanalgezija

Psi:

0,5 mg do 1 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.v., s.c. ali i.m., (kar ustreza 0,05 ml/kg do 0,1 ml/kg)

Kombinacije, npr.:

- 0,5 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.v., (kar ustreza 0,05 ml/kg) + npr. midazolam ali diazepam.
Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku.
- 0,5 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.v., (kar ustreza 0,05 ml/kg) + npr. Acepromazin.
Indukcija s tiopentonom ali propofolom do nastopa učinka, vzdrževanje z izofluranom v kisiku, ali indukcija z diazepamom in ketaminom.
- 0,5 mg do 1 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.v. ali i.m., (kar ustreza 0,05 ml/kg do 0,1 ml/kg) + agonist α_2 (npr. ksilazin ali medetomidin).
Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku v kombinaciji s fentanilom ali protokolom popolne intravenske anestezije (TIVA): vzdrževanje s propofolom v kombinaciji s fentanilom.

Protokol TIVA: indukcija s propofolom do nastopa učinka. Vzdrževanje s propofolom in remifentaniolom.

Fizikalno-kemijska združljivost je dokazana le za razredčene raztopine v razmerju 1 : 5 z naslednjimi raztopinami za infundiranje: 0,9 % raztopina natrijevega klorida, Ringerjeva raztopina, raztopina Ringerjevega laktata in 5 % raztopina glukoze.

Mačke:

- 0,3 mg do 0,6 mg metadon HCl na kilogram telesne mase, i.m., (kar ustreza 0,03 ml/kg do 0,06 ml/kg)
 - Indukcija z benzodiazepinom (npr. midazolam) in disociativom (npr. ketamin).
 - S pomirjevalom (npr. acepromazin) in NSAID (meloksikam) ali sedativom (npr. agonist α_2).
 - Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku.

Odmerki so odvisni od želene stopnje analgezije in sedacije, zelenega trajanja učinka ter sočasne uporabe drugih analgetikov in anestetikov.

V kombinaciji z drugimi zdravili je mogoče uporabiti manjše odmerke.

Za varno uporabo z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini se je treba ravnati po informacijah, navedenih v besedilih teh zdravil.

Zamaška ne smete prebosti več kot 20-krat.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

1,5-kratno preveliko odmerjanje je povzročilo učinke, opisane v poglavju 4.6.

Mačke: V primeru prevelikega odmerjanja (> 2 mg/kg) je mogoče opaziti naslednje znake: povečano salivacijo, vznemirjenost, paralizo zadnjih nog in izgubo položajnega refleksa. Pri nekaterih mačkah so evidentirali tudi epileptične napade, konvulzije in hipoksijo. Odmerek 4 mg/kg lahko pri mačkah povzroči smrtni izid. Opisali so primere respiratorne depresije.

Psi: Opisali so primere respiratorne depresije.

Metadon je mogoče antagonizirati z naloksonom. Naloksona je treba dati toliko, da se doseže želeni učinek. Priporoča se začetni odmerek 0,1 mg/kg intravensko.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Derivati difenilpropilamina.

Oznaka ATC vet: QN02AC90.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Metadon strukturno ni soroden drugim analgetikom na osnovi opija in obstaja v obliki racemne mešanice. Vsak enantiomer ima ločen način delovanja; d-izomer nekompetitivno antagonizira receptorje NMDA in zavira ponovni privzem norepinefrina; l-izomer je agonist μ -opioidnih receptorjev.

Obstajata dva podtipa, μ_1 in μ_2 . Verjame se, da analgetične učinke metadona posredujejo tako podtip μ_1 kot tudi μ_2 , pri čemer se za podtip μ_2 zdi, da posreduje respiratorno depresijo in zaviranje gastrointestinalne motilitete. Podtip μ_1 povzroča supraspinalno analgezijo, receptorji μ_2 pa povzročajo spinalno analgezijo.

Metadon ima sposobnost povzročitve globoke analgezije. Uporablja se lahko tudi za premedikacijo in lahko pomaga pri doseganju sedacije v kombinaciji s pomirjevali ali sedativi. Učinki lahko trajajo od 1,5 ure do 6,5 ure. Opioidi povzročajo od odmerka odvisno respiratorno depresijo. Zelo veliki odmerki lahko povzročijo konvulzije.

5.2 Farmakokinetični podatki

Pri psih se metadon po intramuskularnem injiciranju 0,3 mg/kg do 0,5 mg/kg zelo hitro absorbira ($T_{\max}$ 5-15 min.). $T_{\max}$ ponavadi nastopi pozneje pri večjih odmerkih, kar kaže na to, da zvečanje odmerka podaljša fazo absorpcije. Zdi se, da je za hitrost in obseg sistemske izpostavljenosti metadonu po intramuskularnem injiciranju pri psih značilna od odmerka odvisna (linearna) kinetika. Biološka razpoložljivost je velika in se giblje med 65,4 % in 100 % z ocenjeno povprečno vrednostjo 90 %. Po subkutanem dajanju 0,4 mg/kg se metadon absorbira počasneje ($T_{\max}$ 15-140 min.), biološka razpoložljivost pa je 79 ± 22 %.

Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) pri psih je bil 4,84 l/kg pri samcih in 6,11 l/kg pri samicah. Končni razpolovni čas po intramuskularnem dajanju je med 0,9 ure in 2,2 ure ter neodvisen od odmerka in spola. Končni razpolovni čas je lahko malce daljši po intravenskem dajanju. Končni razpolovni čas po subkutanem dajanju je med 6,4 ure in 15 urami. Celokupni plazemski očistek metadona po intravenskem dajanju je velik, med 2,92 l/h/kg in 3,56 l/h/kg oziroma približno 70 % do 85 % srčnega minutnega volumna plazme pri psih (4,18 l/h/kg).

Tudi pri mačkah se metadon po intramuskularnem injiciranju zelo hitro absorbira (največje vrednosti nastopijo po 20 minutah), vendar pa bo absorpcija pri nenamerni aplikaciji zdravila pod kožo (ali v drug slabo vaskulariziran del telesa) počasnejša. Končni razpolovni čas je v razponu 6 ur do 15 ur. Očistek je srednji do nizek s povprečno vrednostjo 9,06 ml/kg/min (SD 3,3).

Metadon se obsežno veže na beljakovine (60 % do 90 %). Opioidi so lipofilni in šibko bazični. Te fiziokemične lastnosti spodbujajo kopičenje v celicah. Posledično imajo opioidi velik porazdelitveni volumen, ki močno presega vso količino vode v telesu. Majhna količina danega odmerka (3 % do 4 % pri psih) se nespremenjena izloči v urin, preostanek pa se presnovi v jetrih in nato izloči v blato.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat (E218)
propilparahidroksibenzoat
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za prilagajanje pH)
klorovodikova kislina (za prilagajanje pH)
voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen z raztopinami za infundiranje, navedenimi v poglavju 4.9.

Zdravilo ni kompatibilno s tekočinami za injekcije, ki vsebujejo meloksikam, ali s katero koli drugo nevodno raztopino.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

Rok uporabnosti po razredčenju v skladu z navodili: Kemijska in fizikalna stabilnost razredčenih raztopin sta dokazani za 24 ur pri 25 °C in zaščiteno pred sončno svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz prozornega stekla s sivim zamaškom iz prevlečene klorobutilne gume in dvižno zaporko iz aluminija/pokrovček iz plastike.

Velikost pakiranja: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Avstrija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

DC/V/0623/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 28.3.2018

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet:

10 DATUM REVIZIJE BESEDILA

2.2.2023

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE