

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje:

Učinkovina:

Metadon 8,9 mg

Kar ustreza metadonijevemu kloridu 10,0 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
Metilparahidroksibenzoat (E218)	1,0 mg
Propilparahidroksibenzoat	0,2 mg
Natrijev klorid	
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)	
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)	
Voda za injekcije	

Bistra brezbarvna do blede rumena raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Psi in mačke.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

- Analgezija pri psih in mačkah.
- Premedikacija za splošno anestezijo ali nevroleptanalgezijo pri psih in mačkah v kombinaciji z nevroleptičnim zdravilom.

3.3 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 delovanja jeter in ledvic.

3.4 Posebna opozorila

Zaradi spremenljivega individualnega odziva na metadon je treba živali redno spremljati, da se za željeno trajanje učinka zagotovi zadovoljiva učinkovitost.

Preden se zdravilo uporabi, je treba opraviti temeljit klinični pregled.

Pri mačkah je videti razširjene zenice še dolgo potem, ko je analgetični učinek izginil. Zato to ni ustrezen parameter za oceno klinične učinkovitosti danega odmerka.

Za doseganje učinkovitega nivoja v plazmi, lahko hrti potrebujejo večje odmerke kot druge pasme.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Metadon lahko občasno povzroči depresijo dihanja in kot pri drugih opioidnih zdravilih je treba biti pozoren pri zdravljenju živali z oslabljenim delovanjem dihal ali živalih, ki dobivajo zdravila, ki lahko povzročijo depresijo dihanja. Za zagotovitev varne uporabe zdravila je treba zdravljenе živali redno spremljati, vključno s preverjanjem srčnega utripa in frekvence dihanja.

Ker se metadon presnavlja v jetrih, je lahko jakost in trajanje njegovega delovanja spremenjena pri živalih z okvarjenim delovanjem jeter.

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

Varnost metadona ni bila dokazana pri psih, mlajših od 8 tednov in mačkah, mlajših od 5 mesecev.

Učinek opioida na poškodbo glave je odvisen od vrste in resnosti poškodbe in zagotovljene podpore dihanja.

Varnost pri klinično ogroženih mačkah ni bila v celoti raziskana.

Pri mačkah je zaradi nevarnosti ekscitacije potrebna posebna previdnost pri ponavljajoči se uporabi.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z oceno razmerja korist-tveganje lečечеega veterinarja.

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

Metadon lahko po razlitju po koži ali nenamernem samo-injiciranju povzroči depresijo dihanja.

Izogibajte se stiku s kožo, očmi in usti in pri rokovanju z zdravilom nosite nepropustne rokavice. Če pride do razlitja na kožo ali do brizga v oči, takoj izperite z veliko količino vode. Odstranite kontaminirana oblačila.

Osebe z znano preobčutljivostjo na metadon naj se izogibajo stiku z zdravilom. Metadon lahko povzroči smrt ploda. Tega zdravila naj ne dajejo nosečnice.

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

Namenjeno zdravniku: Metadon je opioid, čigar toksičnost lahko povzroči klinične znake, vključno z depresijo dihanja ali apnejo, sedacijo, hipotenzijo in komo. Ko se pojavi depresija dihanja, je treba namestiti nadzorovano ventilacijo. Za odpravo simptomov se priporoča dajanje naloksona, opioidnega antagonist.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Mačke¹:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Depresija dihanja Reakcije razburjenja ² : oblizovanje ustnic, oglašanje, uriniranje, nehoteno odvajanje blata, midriaza, hipertermija, driska Preobčutljivost na bolečino
--	---

¹ Vsi učinki so bili prehodnega značaja.

² Blage.

Psi¹:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Depresija dihanja Bradikardija Reakcije razburjenja ² : sopenje, oblizovanje ustnic, povečano slinjenje, oglašanje, neenakomerno dihanje, hipotermija, strmenje, tremor telesa, uriniranje ³ in nehoteno odvajanje blata ³
--	---

¹ Vsi učinki so bili prehodnega značaja.

² Blage.

³ Občasno v prvi uri po prejemu odmerka.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Metadon prehaja skozi placento. Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti in laktacije.

Plodnost:

Študije na laboratorijskih živalih so pokazale neželene učinke na razmnoževanje.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za sočasno dajanje z nevroleptiki glejte poglavje 3.9.

Metadon lahko ojača učinke analgetikov, zaviralcev centralnega živčnega sistema in učinkovin, ki povzročajo respiratorno depresijo. Sočasna ali zaporedna uporaba zdravila z buprenorfinom lahko privede do pomanjkanja učinkovitosti.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Za zagotovitev točnosti odmerjanja je treba natančno določiti telesno maso in za dajanje zdravila uporabiti ustrezno umerjeno brizgo.

Analgezija:

Psi: 0,5 - 1 mg metadonijskega klorida na kg telesne mase, s.c., i.m. ali i.v. (kar ustreza 0,05 - 0,1 ml/kg).

Mačke: 0,3 - 0,6 mg metadonijskega klorida na kg telesne mase, i.m. (kar ustreza 0,03 - 0,06 ml/kg)

Ker so posamezni odzivi na metadon različni in odvisni delno od odmerka, starosti živali, individualnih razlik v občutljivosti na bolečino in od splošnega zdravstvenega stanja, je treba optimalni režim odmerjanja prilagoditi posamezni živali.

Pri psih nastopi učinek 1 uro po subkutanem dajanju, približno 15 minut po intramuskularnem dajanju in v 10 minutah po intravenskem dajanju. Po intramuskularnem ali intravenskem dajanju traja učinek približno 4 ure.

Pri mačkah delovanje nastopi 15 minut po dajanju in učinek traja v povprečju 4 ure.

Žival je treba redno spremljati in oceniti, če je naknadno potrebna dodatna analgezija.

Premedikacija in/ali nevroleptanalgezija:

Psi:

- Metadonijski klorid 0,5 - 1 mg/kg telesne mase, i.v., s.c. ali i.m. (kar ustreza 0,05-0,1 ml/kg)

Kombinacije, na primer:

- Metadonijski klorid 0,5 mg/kg telesne mase, i.v. (kar ustreza 0,05 ml/kg) + npr. midazolam ali diazepam
Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku.
- Metadonijski klorid 0,5 mg/kg telesne mase, i.v. (kar ustreza 0,05 ml/kg) + npr. acepromazin
Indukcija s tiopentonom ali propofolom do učinka, vzdrževanje z izofluranom v kisiku ali indukcija z diazepamom in ketaminom.
- Metadonijski klorid 0,5 - 1,0 mg/kg telesne mase, i.v. ali i.m. (kar ustreza 0,05 - 0,1 ml/kg) + α 2-agonist (npr. ksilazin ali medetomidin)

Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku, v kombinaciji s fentanilom ali protokolom za popolno intravensko anestezijo (PIVA): vzdrževanje s propofolom v kombinaciji s fentanilom.

PIVA protokol: indukcija s propofolom do nastopa učinka. Vzdrževanje s propofolom in remifentanilom.

Kemijsko-fizikalna združljivost je bila dokazana le za redčenja 1: 5 z naslednjimi raztopinami za infundiranje: 0,9-% raztopina natrijevega klorida, Ringerjeva raztopina in 5-% raztopina glukoze.

Mačke:

- Metadonijev klorid 0,3-0,6 mg/kg telesne mase, i.m. (kar ustreza 0,03-0,06 ml/kg)
 - Indukcija z benzodiazepinom (npr. midazolam) in disociativnim anestetikom (npr. ketamin).
 - S pomirjevalom (npr. acepromazin) in NSAID-om (meloksikam) ali sedativom (npr. $\alpha 2$ -agonist).
 - Indukcija s propofolom, vzdrževanje z izofluranom v kisiku.

Odmerki so odvisni od željene stopnje analgezije in sedacije, željenega trajanja učinka in sočasne uporabe drugih analgetikov in anestetikov.

Kadar se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili, se lahko uporabijo nižji odmerki.

Za varno uporabo z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini, je treba upoštevati informacije o zdravilu za ta zdravila.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

1,5-krat prevelik odmerek je imel učinke, ki so opisani v poglavju 3.6.

Mačke: V primeru prevelikega odmerka (> 2 mg/kg), lahko opazimo naslednje znake: povečano slinjenje, ekscitacijo, paralizo zadnjih nog in izgubo vzravnalnega refleksa. Pri nekaterih mačkah so zabeležili tudi epileptične napade, konvulzije in hipoksijo. Odmerek 4 mg/kg je lahko za mačke smrten. Opisana je bila respiratorna depresija.

Psi: Opisana je bila respiratorna depresija.

Za odpravo učinkov metadona se lahko uporabi antagonist nalokson. Nalokson je treba dajati do nastopa učinka. Priporoča se začetni odmerek 0,1 mg/kg intravensko.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

3.12 Karenca

Ni smiselno.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QN02AC90

4.2 Farmakodinamika

Metadon po strukturi ni soroden drugim analgetikom, ki izvirajo iz opija, in obstaja v obliki racemne mešanice. Vsak enantiomer ima ločen način delovanja; D-izomer ne-kompetitivno antagonizira receptor NMDA in zavira ponovni privzem norepinefrina; L-izomer je agonist μ -opioidnih receptorjev.

Obstajata dva podtipa, μ_1 in μ_2 . Za analgetične učinke metadona se meni, da jih posredujeta oba podtipa, tako μ_1 kot μ_2 , zdi pa se, da podtip μ_2 posreduje respiratorno depresijo in inhibicijo motilitete prebavil. Podtip μ_1 povzroča supraspinalno, receptorji μ_2 pa spinalno analgezijo.

Metadon je sposoben povzročiti globoko analgezijo. Lahko se uporablja tudi za premedikacijo in lahko pomaga pri sedaciji v kombinaciji s pomirjevali ali sedativi. Trajanje učinka lahko varira od 1,5 do 6,5 ure. Opioidi proizvajajo od odmerka odvisno respiratorno depresijo. Zelo visoki odmerki lahko povzročijo krče.

4.3 Farmakokinetika

Po intramuskularnem dajanju 0,3 do 0,5 mg/kg se pri psih metadon absorbira zelo hitro ($t_{\max}$ 5-15 minut). $T_{\max}$ se z višjimi odmerki običajno podaljšuje, kar kaže na to, da povečanje odmerka podaljša fazo absorpcije. Zdi se, da je za stopnjo in obseg sistemske izpostavljenosti metadonu po intramuskularnem dajanju pri psih značilna od odmerka neodvisna (linearna) kinetika. Biološka uporabnost je visoka in se giblje med 65,4 in 100 %, z ocenjeno povprečno vrednostjo 90 %. Pri subkutanem dajanju odmerka 0,4 mg/kg se metadon absorbira počasneje ($t_{\max}$ 15-140 minut) in biološka uporabnost je 79 ± 22 %.

Pri psih je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 4,84 l/kg pri samcih oziroma 6,11 l/kg pri samicah. Končni razpolovni čas je v območju 0,9 do 2,2 ur po intramuskularni uporabi in ni odvisen od odmerka ter spola. Končni razpolovni čas je po intravenski uporabi lahko nekoliko daljši. Končni razpolovni čas po subkutanem dajanju se giblje od 6,4 do 15 ur. Skupni plazemski očistek (CL) metadona po intravenskem dajanju je visok 2,92 do 3,56 l/h/kg ali okoli 70 % do 85 % srčnega minutnega volumna plazme pri psih (4,18 l/h/kg).

Pri mačkah se metadon po intramuskularnem dajanju tudi hitro absorbira (do najvišjih vrednosti pride čez 20 minut), vendar pa bo absorpcija počasnejša pri nenamerni subkutani aplikaciji (ali na področju s slabo vaskularizacijo). Končni razpolovni čas je v razponu od 6 do 15 ur. Očistek je srednje do nizke vrednosti, s povprečno vrednostjo (sd) 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon se obsežno veže na beljakovine (60 % do 90 %). Opioidi so lipofilni in šibke baze. Te fizikalno-kemijske lastnosti spodbujajo kopičenje znotraj celic. Posledično imajo opioidi velik volumen porazdelitve, ki močno presega celokupno količino vode v telesu. Majhna količina (3 % do 4 % pri psih) prejetega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom; preostanek se presnovi v jetrih in se nato izloči.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Ne mešajte z nobenim drugim zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, razen z raztopinami za infundiranje, navedenimi v poglavju 3.9.

Zdravilo ni združljivo z raztopinami za injiciranje, ki vsebujejo meloksikam, ali katero koli drugo nevodno raztopino.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

Kemijska in fizikalna stabilnost raztopin je bila dokazana za 4 ure pri 25 °C, zaščiteno pred svetlobo. Z mikrobiološkega stališča je treba razredčene raztopine uporabiti takoj.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini, da se zaščiti pred svetlobo.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Viale iz brezbarvnega stekla tipa I, napolnjene s 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml in 50 ml.
S teflonom obložen zamašek iz klorobutilne gume tipa I, zavarovan z aluminijasto zaporko.
1 viala v kartonski škatli.
Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Eurovet Animal Health B.V.

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

MR/V/0563/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 23.03.2017

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

10.8.2023

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept. Rp-Vet.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).