

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Synthadon 5 mg/ml Injektionslösung für Katzen und Hunde

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

### Wirkstoff:

Methadonhydrochlorid	5 mg
entsprechend Methadon	4,47 mg

### Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)	1,0 mg
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)	0,2 mg
Natriumchlorid	
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)	
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierart(en)

Hunde und Katzen.

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Analgesie bei Hunden und Katzen.

Prämedikation zur Allgemeinanästhesie oder Neuroleptanalgesie bei Hunden und Katzen in Kombination mit einem Neuroleptikum.

### 3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit fortgeschrittener Ateminsuffizienz.

Nicht anwenden bei Tieren mit stark eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.

### 3.4 Besondere Warnhinweise

Da die Tiere individuell unterschiedlich auf Methadon ansprechen, sollten sie zur Gewährleistung einer ausreichenden Wirksamkeit über die gewünschte Wirkungsdauer regelmäßig überwacht werden. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels ist eine sorgfältige klinische Untersuchung erforderlich. Bei Katzen bleibt die Pupillendilatation noch lange nach dem Nachlassen der analgetischen Wirkung bestehen. Deshalb ist dies kein geeigneter Parameter, um die klinische Wirkung der verabreichten Dosis zu beurteilen.

Greyhounds benötigen eventuell höhere Dosen als andere Hunderassen, um wirksame Plasmaspiegel zu erreichen.

### **3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Methadon kann gelegentlich eine Atemdepression hervorrufen. Wie bei anderen Opioiden ist Vorsicht geboten bei der Anwendung bei Tieren mit beeinträchtigter Atemfunktion oder Tieren, denen gleichzeitig andere potentiell atemdepressive Arzneimittel verabreicht werden. Um eine sichere Anwendung des Tierarzneimittels zu gewährleisten, sind behandelte Tiere regelmäßig zu überwachen, einschließlich der Kontrolle der Herz- und Atemfrequenz.

Bei Tieren mit eingeschränkter Leberfunktion können Wirkungsintensität und Wirkungsdauer abweichen, da Methadon in der Leber metabolisiert wird. Bei eingeschränkter Nieren-, Herz- oder Leberfunktion sowie bei Schock kann das Anwendungsrisiko des Tierarzneimittels erhöht sein. Die Sicherheit von Methadon ist bei Hunden unter 8 Wochen und bei Katzen unter 5 Monaten nicht belegt. Die Auswirkungen einer Opioidbehandlung bei Kopfverletzungen hängen von Art und Schweregrad der Verletzung sowie von den verfügbaren Maßnahmen zur Unterstützung der Atmung ab. Die Anwendungssicherheit wurde bei Katzen mit klinischer Beeinträchtigung nicht vollständig untersucht. Wegen des Risikos von Exzitationen sollte eine wiederholte Verabreichung bei Katzen nur mit Vorsicht erfolgen. Die Anwendung in den oben erwähnten Fällen sollte nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Methadon kann nach Hautkontakt oder nach versehentlicher Selbstinjektion eine Atemdepression hervorrufen. Kontakt mit der Haut, den Augen und der Mundschleimhaut vermeiden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus undurchlässigen Schutzhandschuhen tragen. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut oder den Augen sofort mit reichlich Wasser spülen. Kontaminierte Kleidung ausziehen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Methadon sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Methadon kann Totgeburten hervorrufen. Das Tierarzneimittel sollte nicht von schwangeren Frauen verabreicht werden.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Es darf KEIN FAHRZEUG gelenkt werden, da Sedation eintreten kann.

Hinweis für den Arzt:

Methadon ist ein Opioid, dessen toxische Wirkungen klinische Symptome wie Atemdepression oder Apnoe, Sedierung, Blutdruckabfall und Koma hervorrufen können. Beim Auftreten von Atemdepression sollte kontrolliert beatmet werden. Zur Aufhebung dieser Symptome wird empfohlen, den Opioidantagonisten Naloxon zu verabreichen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

### **3.6 Nebenwirkungen**

Katzen:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Lippenlecken <sup>1,2</sup> , Durchfall <sup>1,2</sup> , unwillkürlicher Kotabsatz <sup>1,2</sup> Atemdepression <sup>2</sup> Lautäußerungen <sup>1,2</sup> Harnabsatz <sup>1,2</sup> Mydriasis <sup>1,2</sup> Hyperthermie <sup>1,2</sup> Schmerzüberempfindlichkeit <sup>2</sup>
--	--

<sup>1</sup>Leicht

<sup>2</sup>Vorübergehend

Hunde:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Atemdepression <sup>2</sup> , Hecheln <sup>1,2</sup> , unregelmäßige Atmung <sup>1,2</sup> Bradykardie <sup>2</sup> Lippenlecken <sup>1,2</sup> , Hypersalivation <sup>1,2</sup> Lautäußerungen <sup>1,2</sup> Hypothermie <sup>1,2</sup> Fixes Starren <sup>1,2</sup> , Muskelzittern <sup>1,2</sup>
Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Harnabsatz <sup>2,3</sup> unwillkürlicher Kotabsatz <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Leicht

<sup>2</sup>Vorübergehend

<sup>3</sup>Innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

### 3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

#### Trächtigkeit und Laktation:

Methadon passiert die Plazenta.

Studien an Labortieren haben nachteilige Auswirkungen auf die Reproduktion gezeigt.

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist nicht belegt.

Die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation wird nicht empfohlen.

### 3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur kombinierten Anwendung mit Neuroleptika siehe Abschnitt 3.9.

Methadon kann die Wirkungen von Analgetika, Substanzen mit hemmender Wirkung auf das ZNS sowie Atemdepressiva verstärken. Die gleichzeitige oder anschließende Anwendung des Tierarzneimittels mit Buprenorphin kann die Wirksamkeit herabsetzen.

### 3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Hunde:

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Anwendung.

Katzen:

Zur intramuskulären Anwendung.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, ist das Körpergewicht genau zu bestimmen und zur Verabreichung des Tierarzneimittels sollte eine entsprechend graduierte Spritze verwendet werden.

### **Analgesie**

Hunde: 0,5 bis 1 mg Methadonhydrochlorid pro kg Körpergewicht (KGW) subkutan, intramuskulär oder intravenös (entsprechend 0,1 bis 0,2 ml/kg KGW)

Katzen: 0,3 bis 0,6 mg Methadonhydrochlorid pro kg KGW intramuskulär (entsprechend 0,06 bis 0,12 ml/kg KGW)

Da das individuelle Ansprechen auf Methadon variiert und teilweise von der Dosierung, dem Alter des Tieres, individuellen Unterschieden in der Schmerzempfindung und dem Allgemeinzustand abhängt, sollte die optimale Dosierung individuell ermittelt werden. Bei Hunden tritt die Wirkung 1 Stunde nach subkutaner Verabreichung, ca. 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion und innerhalb von 10 Minuten nach intravenöser Injektion ein. Die Wirkungsdauer beträgt nach intramuskulärer oder intravenöser Gabe ca. 4 Stunden. Bei Katzen setzt die Wirkung 15 Minuten nach Verabreichung ein und hält durchschnittlich 4 Stunden lang an. Das Tier sollte regelmäßig untersucht werden, um festzustellen, ob im weiteren Verlauf eine zusätzliche Analgesie erforderlich ist.

### **Prämedikation und/oder Neuroleptanalgesie**

#### Hunde:

- Methadon-HCl 0,5-1 mg/kg KGW i.v., s.c. oder i.m.

Kombinationen sind z. B.:

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg KGW i.v. + z. B. Midazolam oder Diazepam  
Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff.

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg KGW + z. B. Acepromazin  
Narkoseeinleitung mit Thiopental oder Propofol nach Wirkung, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff oder Einleitung mit Diazepam und Ketamin

- Methadon-HCl 0,5-1,0 mg/kg KGW i.v. oder i.m. +  $\alpha$ 2-Agonist (z. B. Xylazin oder Medetomidin)  
Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Kombination mit Fentanyl oder TIVA-Protokoll (totale intravenöse Anästhesie): Aufrechterhaltung mit Propofol in Kombination mit Fentanyl

TIVA-Protokoll: Einleitung mit Propofol, nach Wirkung. Aufrechterhaltung mit Propofol und Remifentanyl

Chemisch-physikalische Kompatibilität ist nur mit folgenden Infusionslösungen im Verdünnungsverhältnis 1:5 nachgewiesen: Natriumchlorid 0,9 %, Ringer-Lösung und Glukose-Lösung 5 %.

#### Katzen:

- Methadon-HCl 0,3 bis 0,6 mg/kg KGW i.m.
  - Narkoseeinleitung mit einem Benzodiazepin (z. B. Midazolam) und einem dissoziativen Anästhetikum (z. B. Ketamin);
  - Narkoseeinleitung mit einem Tranquilizer (z. B. Acepromazin) und einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Meloxicam) oder einem Sedativum (z. B. einem  $\alpha$ 2-Agonisten);
  - Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff.

Die Dosierung ist abhängig vom gewünschten Grad der Analgesie und Sedierung, der gewünschten Wirkungsdauer sowie von der gleichzeitigen Anwendung anderer Analgetika und Anästhetika. Bei Verabreichung in Kombination mit anderen Analgetika/Anästhetika können niedrigere Dosierungen verwendet werden.

Zur sicheren Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln sind die jeweiligen Produktinformationen zu beachten.

Der Stopfen sollte nicht öfters als 20-mal durchstochen werden.

### **3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)**

Eine 1,5-fache Überdosierung führte zu den in Abschnitt 3.6 beschriebenen Wirkungen.

Katzen: Bei Überdosierung (> 2 mg/kg KGW) können folgende Anzeichen beobachtet werden: vermehrtes Speicheln, Exzitationen, Paralyse der Hinterbeine und Verlust des Stellreflexes. Bei einigen Katzen wurden auch Krämpfe, Konvulsionen und Hypoxie beobachtet. Eine Dosis von 4 mg/kg KGW kann bei Katzen tödlich sein. Atemdepression wurde beschrieben.

Hunde: Atemdepression wurde beschrieben.

Methadon kann mit Naloxon antagonisiert werden. Naloxon sollte nach Wirkung dosiert werden. Als Initialdosis werden 0,1 mg/kg KGW intravenös empfohlen.

### **3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen**

Nicht zutreffend.

### **3.12 Wartezeiten**

Nicht zutreffend.

## **4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN**

### **4.1 ATCvet Code: QN02AC90**

### **4.2 Pharmakodynamik**

Methadon ist ein racemisches Gemisch und mit anderen Opioidanalgetika strukturell nicht verwandt. Jedes Enantiomer hat eine eigene Wirkungsweise; das D-Isomer besitzt eine nicht-kompetitive antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor und hemmt die Wiederaufnahme von Norepinephrin; das L-Isomer ist ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonist.

Es gibt die beiden Subtypen  $\mu_1$  und  $\mu_2$ . Die analgetischen Wirkungen von Methadon werden vermutlich sowohl durch  $\mu_1$ - als auch durch  $\mu_2$ -Rezeptoren vermittelt, während der  $\mu_2$ -Subtyp die Atemdepression und die Hemmung der gastrointestinalen Motilität zu vermitteln scheint. Der  $\mu_1$ -Subtyp führt zu supraspinaler Analgesie, während der  $\mu_2$ -Subtyp für die spinale Analgesie verantwortlich ist.

Methadon ist sehr stark analgetisch wirksam. Es eignet sich auch zur Prämedikation; in Kombination mit Tranquilizern oder Sedativa kann es zur Sedierung eingesetzt werden. Die Wirkdauer kann 1,5 bis 6,5 Stunden betragen. Die atemdepressive Wirkung von Opioiden ist dosisabhängig. Sehr hohe Dosen können Konvulsionen auslösen.

### **4.3 Pharmakokinetik**

Beim Hund wird Methadon nach intramuskulärer Injektion von 0,3 bis 0,5 mg/kg KGW sehr schnell resorbiert ( $T_{max}$  5-15 min). Tendenziell ist die  $T_{max}$  bei höheren Dosierungen später. Dies weist darauf hin, dass eine Dosissteigerung tendenziell zu einer Verlängerung der Resorptionsphase führt. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Methadon nach intramuskulärer Verabreichung scheinen durch eine dosisunabhängige (lineare) Kinetik gekennzeichnet zu sein. Die Bioverfügbarkeit

ist hoch und beträgt 65,4 bis 100 %, mit einem geschätzten Mittelwert von 90 %. Nach subkutaner Verabreichung von 0,4 mg/kg KGW wird Methadon langsamer resorbiert ( $T_{max}$  15–140 min), und die Bioverfügbarkeit beträgt  $79 \pm 22$  %. Bei Hunden lag das Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{ss}$ ) bei 4,84 bei Rüden und 6,11 l/kg bei Hündinnen. Die Eliminationshalbwertszeit liegt nach intramuskulärer Verabreichung im Bereich von 0,9 bis 2,2 Stunden; sie ist unabhängig von der Dosierung und vom Geschlecht. Nach intravenöser Verabreichung kann die Eliminationshalbwertszeit etwas länger sein. Nach subkutaner Verabreichung liegt die Eliminationshalbwertszeit zwischen 6,4 und 15 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance (CL) von Methadon nach intravenöser Verabreichung ist hoch: sie beträgt 2,92 bis 3,56 l/h/kg bzw. ca. 70 % bis 85 % des Plasma-Herzauswurfvolumens beim Hund (4,18 l/h/kg).

Auch bei Katzen wird Methadon nach intramuskulärer Injektion rasch resorbiert (Spitzenwerte treten bereits nach 20 Minuten auf). Wird das Tierarzneimittel jedoch versehentlich subkutan (oder in ein anderes schwach vaskularisiertes Gewebe) verabreicht, dann verlangsamt sich die Resorption. Die Eliminationshalbwertszeit liegt im Bereich zwischen 6 und 15 Stunden. Die Clearance ist mittel bis gering mit einem Mittelwert (SD) von 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (zu 60 bis 90 %). Opioide sind lipophile, schwache Basen. Diese physikalisch-chemischen Eigenschaften begünstigen eine intrazelluläre Anreicherung. Demzufolge besitzen Opioide ein großes Verteilungsvolumen, welches das Gesamtkörperwasser erheblich übersteigt. Eine geringe Menge (beim Hund 3 bis 4 %) der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden; der Rest wird in der Leber metabolisiert und anschließend ausgeschieden.

## **5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten**

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme der in Abschnitt 3.9 angeführten Infusionslösungen.

Das Tierarzneimittel ist inkompatibel mit Meloxicam-haltigen Injektionslösungen und allen anderen nichtwässrigen Lösungen.

### **5.2 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

Haltbarkeit nach Verdünnen gemäß den Anweisungen: 4 Stunden, vor Licht geschützt

### **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Art des Behältnisses:

Durchsichtige, farblose Durchstechflasche aus Typ-I-Glas

Teflon-beschichteter Brombutylgummistopfen (20 mm)

Aluminiumkappe (20 mm)

Packungsgrößen:

Umkarton mit 1 Durchstechflasche mit 5, 10, 20, 25, 30 oder 50 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

## **6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS**

Le Vet Beheer B.V.

## **7. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 835670

## **8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 24.07.2014

## **9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

02/2024

## **10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.  
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).