

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA**

INSISTOR 10 mg/ml.  
otopina za injekciju  
KLASA: UP/I-322-05/23-01/65  
URBROJ: 525-09/584-23-3

Ministarstvo poljoprivrede  
  
veljača 2023.  
**ODOBRENO**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Insistor, 10 mg/mL, otopina za injekciju, za pse i mačke (AT, BE, DE, EE, ES, HR, IE, LT, LV, NL, PT, SI, UK)

Insistor vet., 10 mg/mL, otopina za injekciju, za pse i mačke (DK, FI, NO, SE)

Insistor, otopina za injekciju, za pse i mačke (FR)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadržava:

### Djelatne tvari:

Metadonklorid 10 mg  
(što odgovara 8,9 mg metadona)

### Pomoćne tvari:

Metilparahidroksibenzoat (E218) 1,0 mg  
Propilparahidroksibenzoat 0,2 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidjeti u odjeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do svijetlo žuta otopina.

## 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

### 4.1 Ciljne vrste životinja

Pas, mačka.

### 4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Veterinarsko-medicinski proizvod (VMP) se primjenjuje za:

- analgeziju pasa i mačaka,
- premedikaciju prije opće anestezije ili u kombinaciji s neuroleptikom za neuroleptanalgeziju pasa i mačaka.

### 4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

VMP se ne smije primjenjivati životinjama s uznapredovalim stadijem zatajenja dišnog sustava.

VMP se ne smije primjenjivati životinjama s ozbiljnim poremećajima u radu jetre ili bubrega.

### 4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Zbog razlika u individualnom odgovoru na metadon, životinje kojima se VMP primjenjuje treba redovito nadzirati kako bi se osigurala dostatna učinkovitost tijekom željenog trajanja učinka.

Prije primjene VMP-a treba obaviti temeljiti klinički pregled životinje.

U mačaka zjenice mogu ostati proširene još dugo nakon prestanka analgetskog učinka te stoga proširenost zjenica nije odgovarajući parametar za procjenu kliničke učinkovitosti primjenjene doze.

Velikim engleskim hrtovima može biti potrebno primijeniti veću dozu za postizanje učinkovitih razina u plazmi nego ostalim pasminama.

INSISTOR 10 mg/mL  
otopina za injekciju  
KLASA: UP/I-322-05/23-01/65  
URBROJ: 525-09/584-23-3

Ministarstvo poljoprivrede

2/18

Veljača 2023.

ODOBRENJE

#### 4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

##### Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Metadon u nekim slučajevima može uzrokovati depresiju disanja te je, kao i s ostalim opioidnim lijekovima, potreban oprez pri primjeni životinjama s poremećajima u radu dišnog sustava ili životinjama koje primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju disanja. Kako bi se osigurala sigurna primjena, životinje kojima se primjenjuje VMP treba redovito pregledavati, a pregled treba uključivati praćenje frekvencije bila i disanja.

Budući da se metadon metabolizira u jetri, jačina i trajanje djelovanja može varirati u životinja s poremećajima u radu jetre.

Rizik povezan s primjenom VMP-a može biti veći u slučaju primjene životinjama s poremećajima u radu bubrega, srca ili jetre ili životinjama u stanju šoka.

Neškodljivost metadona nije dokazana u pasa u dobi do 8 tjedana i u mačaka u dobi do 5 mjeseci.

Učinak opioida na ozljede glave ovisi o vrsti i ozbiljnosti ozljede te o primjeni potpomognute ventilacije pluća.

Neškodljivost nije u potpunosti istražena u klinički ugroženih mačaka.

Ponavljaju primjenu mačkama treba provoditi oprezno zbog rizika od ekscitacije.

Veterinar treba procijeniti odnos koristi i rizika primjene VMP-a.

##### Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Metadon može izazvati depresiju disanja nakon prolijevanja po koži ili nehotičnog samoinjiciranja.

Potrebno je izbjegavati kontakt VMP-a s kožom, ustima ili očima, a tijekom rukovanja VMP-om treba nositi nepropusne rukavice.

U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu ili dospije u oči, potrebno ih je odmah isprati s puno vode. Kontaminiranu odjeću treba ukloniti.

Osobe preosjetljive na metadon trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om. Metadon može uzrokovati rađanje mrtvorodenčadi. Trudnice ne bi trebale rukovati VMP-om.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, treba odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu, ali NE UPRAVLJATI VOZILOM zbog mogućeg učinka sedacije.

##### Liječniku:

Metadon je opioid čija toksičnost može uzrokovati kliničke učinke, uključujući depresiju disanja ili apneju, sedaciju, hipotenziju i komu. Ukoliko dođe do depresije disanja, potrebno je uvesti kontroliranu potpomognutu ventilaciju pluća. Preporučuje se primjena naloksona, antagonista opioida, kako bi se simptomi povukli.

#### 4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Sljedeće reakcije uočene su vrlo često nakon primjene VMP-a:

Mačke: može se javiti depresija disanja. Primijećene su blage ekscitatorne reakcije: oblizivanje, glasanje, mokrenje, defekacija, midrijaza, hipertermija i dijareja. Zabilježena je hiperalgezija. Sve nuspojave bile su prolazne.

Psi: može se javiti depresija disanja i bradikardija. Primijećene su blage nuspojave: dahtanje, oblizivanje, slinjenje, glasanje, nepravilno disanje, hipotermija, ukočen pogled i drhtanje tijela. Povremeno su primijećeni mokrenje i defekacija unutar jednog sata nakon primjene. Sve nuspojave bile su prolazne.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja kojima je primijenjen VMP pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 100 životinja kojima je primijenjen VMP)
- manje česte (više od 1, ali manje od 10 životinja na 1000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- rijetke (više od 1, ali manje od 10 životinja na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10000 životinja kojima je primijenjen VMP, uključujući izolirane slučajeve).

#### 4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Metadon difuzijom prolazi kroz posteljicu.

Pokusi na laboratorijskim životinjama izazvali su štetne učinke na reprodukciju.

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije u ciljnih vrsta. Ne preporučuje se primjena VMP-a tijekom graviditeta ili laktacije.

#### 4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Za istovremenu primjenu s neurolepticima vidjeti odjeljak 4.9.

Metadon može pojačati učinak analgetika, depresora središnjeg živčanog sustava i tvari koje izazivaju depresiju disanja.

Primjena ovog VMP-a istovremeno s buprenorfinom, ili odmah nakon njega, može dovesti do smanjene učinkovitosti.

#### 4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Prije primjene VMP-a treba što točnije odrediti tjelesnu masu životinje.

##### **Analgezija**

###### Psi:

Treba primijeniti 0,5-1,0 mg metadonklorida/kg t.m. pod kožu, u mišić ili u venu (što odgovara 0,05-0,1 mL VMP-a/kg t.m.).

###### Mačke:

Treba primijeniti 0,3-0,6 mg metadonklorida/kg t.m. u mišić (što odgovara 0,03-0,06 mL VMP-a/kg t.m.).

Tijekom primjene mačkama treba koristiti štrcaljku s odgovarajućom gradacijom kako bi se osigurala primjena ispravne doze.

Budući da odgovor na metadon varira između jedinki i djelomično ovisi o dozi, dobi životinje, individualnim razlikama u osjetljivosti na bol te općem stanju, optimalni režim doziranja treba odrediti za svaku životinju posebno.

U pasa djelovanje nastupa 1 sat nakon primjene VMP-a pod kožu, otprilike 15 minuta nakon primjene u mišić i unutar 10 minuta nakon primjene u venu. Trajanje djelovanja je približno 4 sata nakon primjene u mišić ili u venu.

U mačaka djelovanje nastupa 15 minuta nakon primjene u mišić i traje u prosjeku 4 sata.

Životinju treba redovito pregledavati kako bi se procijenilo je li potrebna primjena dodatne analgezije.

##### **Premedikacija i/ili neuroleptanalgezija**

###### Psi:

Treba primijeniti 0,5-1,0 mg metadonklorida /kg t.m. pod kožu, u mišić ili u venu (što odgovara 0,05-0,1 mL VMP-a/kg t.m.).

###### Primjeri kombinacija:

- 0,5 mg metadonklorida/kg t.m. u venu (što odgovara 0,05 mL VMP-a/kg t.m.) + npr. midazolam ili diazepam.  
Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kisiku.
- 0,5 mg metadonklorida/kg t.m. u venu (što odgovara 0,05 mL VMP-a/kg t.m.) + npr. acepromazin.  
Uvođenje u anesteziju tiopentonom ili propofolom do učinka, održavanje izofluranom u kisiku ili uvođenje u anesteziju diazepamom i ketaminom.
- 0,5-1,0 mg metadonklorida/kg t.m. u venu ili u mišić (što odgovara 0,05-0,1 mL VMP-a/kg t.m.) +  $\alpha_2$ -agonist (npr. ksilazin ili medetomidin).  
Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kombinaciji s fentanilom ili protokol totalne intravenske anestezije (TIVA): održavanje propofolom u kombinaciji s fentanilom.

Protokol TIVA: uvođenje u anesteziju propofolom, do učinka. Održavanje propofolom i remifentanilom.

Kemijsko-fizikalna kompatibilnost dokazana je samo za razrjeđenja 1:5 sa sljedećim otopinama za infuziju: 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida, Ringerova otopina, Ringerova laktatna otopina i 5 %-tna otopina glukoze.

#### Mačke:

- 0,3-0,6 mg metadonklorida/kg t.m. u mišić (što odgovara 0,03 do 0,06 mL VMP-a/kg t.m.)
  - Uvođenje u anesteziju benzodiazepinom (npr. midazolamom) i disocijativom (npr. ketaminom),
  - Uz sredstvo za smirenje (npr. acepromazin) i NSPUL (meloksikam) ili sedativ (npr.  $\alpha_2$ -agonist),
  - Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kisiku.

Doza ovisi o željenom stupnju analgezije i sedacije, željenom trajanju učinka i istovremenoj primjeni drugih analgetika i anestetika. Kada se VMP primjenjuje u kombinaciji s drugim proizvodima, mogu se primijeniti manje doze. Prije primjene u kombinaciji s drugim proizvodima, treba pažljivo pročitati upute za te proizvode.

Čep bočice smije se probosti najviše 20 puta.

#### **4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno**

Predoziranje dozom 1,5 puta većom od preporučene dovodi do učinaka opisanih u odjeljku 4.6.

Mačke: u slučaju predoziranja (> 2 mg/kg t.m.) mogu se uočiti sljedeći simptomi: pojačano slinjenje, ekscitacija, paraliza stražnjih nogu i gubitak refleksa uspravljanja. U nekih mačaka zabilježeni su i napadaji, konvulzije i hipoksija. Doza 4 mg/kg t.m. može biti smrtonosna za mačke. Opisana je depresija disanja.

Psi: opisana je depresija disanja.

Učinak metadona može se poništiti primjenom naloksona. Nalokson treba primjenjivati do postizanja učinka. Preporučena početna doza je 0,1 mg naloksona/kg t.m. u venu.

#### **4.11 Karencija(e)**

Nije primjenjivo.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

Farmakoterapijska grupa: derivati difenilpropilamina.

ATCvet kod: QN02AC90

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Metadon strukturalno nije povezan s drugim analgeticima koji su derivati opijuma i postoji kao racemična smjesa. Svaki enantiomer ima drugi način djelovanja: d-izomer nekompetitivno antagonizira NMDA receptore i inhibira ponovnu pohranu norepinefrina, a l-izomer je agonist  $\mu$ -opioidnih receptora.

Postoje dvije podvrste receptora  $\mu_1$  i  $\mu_2$ . Smatra se da je analgetski učinak metadona posredovan i  $\mu_1$  i  $\mu_2$  podvrstom receptora, dok se čini da podvrsta  $\mu_2$  posreduje u depresiji disanja i inhibiciji želučano-crijevne pokretljivosti.  $\mu_1$  receptori dovode do supraspinalne analgezije, a  $\mu_2$  receptori do spinalne analgezije.

Metadon može uzrokovati potpunu analgeziju. Može se primjenjivati i za premedikaciju te može doprinijeti sedaciji u kombinaciji s anksioliticima ili sedativima. Trajanje učinka varira od 1,5 do 6,5 sati. Opioidi izazivaju depresiju disanja ovisnu o dozi. Visoke doze mogu izazvati konvulzije.

## 5.2 Farmakokinetički podaci

U pasa se metadon apsorbira vrlo brzo ( $T_{max} = 5-15$  minuta) nakon primjene 0,3-0,5 mg/kg t.m. u mišić.  $T_{max}$  nastupa kasnije nakon primjene većih doza, što upućuje na to da povećanje doze produljuje fazu apsorpcije. Izgleda da su stopa i opseg sustavne izloženosti pasa metadonu nakon primjene u venu karakterizirane kinetikom neovisnom o dozi (linearnom kinetikom). Bioraspoloživost je visoka i u rasponu je između 65,4 i 100 %, sa srednjom vrijednošću procijenjenom na 90 %. Nakon primjene doze 0,4 mg/kg t.m. pod kožu, metadon se apsorbira sporije ( $T_{max}=15-140$  minuta), a bioraspoloživost iznosi  $79\pm 22$  %.

U pasa je volumen distribucije u ravnotežnom stanju ( $V_{ss}$ ) iznosio 4,84 L/kg t.m. u mužjaka, odnosno 6,11L/kg t.m. u ženki. Terminalni poluživot je 0,9-2,2 sata nakon primjene u mišić te je ovisan o dozi i spolu, a može biti malo dulji nakon primjene u venu. Terminalni poluživot je 6,4-15 sati nakon primjene pod kožu. Ukupni plazmatski klirens (CL) metadona nakon primjene u venu je brz; 2,92-3,56 L/h/kg t.m. ili približno 70-85 % srčanog izbačaja u pasa (4,18 L/h/kg t.m.).

U mačaka se metadon također brzo apsorbira nakon primjene u mišić (vršne vrijednosti postižu se za 20 minuta), međutim kada se proizvod nehotice primijeni pod kožu (ili u drugo slabo prokrvljeno područje) apsorpcija će biti sporija. Terminalni poluživot je 6-15 sati. Klirens je srednji do spor sa srednjom vrijednošću (sd) 9,06 (3,3) mL/kg t.m./min.

Metadon je većinom vezan za proteine plazme (60-90 %). Opioidi su lipofilne i slabe baze. Ta fizikalno-kemijska svojstva pogoduju nakupljanju u stanicama. Posljedično, opioidi imaju velik volumen distribucije koji znatno premašuje ukupnu količinu vode u tijelu. Mala količina (3- 4 % u pasa) primijenjene doze izlučuje se nepromijenjena mokraćom, ostatak se metabolizira u jetri te izlučuje nakon toga.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Metilparahidroksibenzoat (E 218)  
Propilparahidroksibenzoat  
Natrijev klorid  
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)  
Kloridna kiselina (za prilagodbu pH)  
Voda za injekcije

### 6.2 Glavne inkompatibilnosti

VMP se ne smije miješati s bilo kojim drugim veterinarsko-medicinskim proizvodom, osim s otopinama za infuziju navedenim u odjeljku 4.9.

VMP nije kompatibilan s tekućinama za injekciju koje sadrže meloksikam ili s bilo kojom drugom otopinom koja nije vodena.

### 6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

Rok valjanosti nakon razrjeđenja prema uputi: kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom 24 sata kada se čuva na 25°C zaštićena od svjetla. S mikrobiološke točke gledišta, razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah.

INSISTOR 10 mg/mL  
otopina za injekciju  
KLASA: UP/1-322-05/23-01/65  
URBROJ: 525-09/584-23-3

Ministarstvo poljoprivrede  
  
veljača 2023.  
ODOBRENO

#### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne temperaturne uvjete čuvanja. Bočicu treba držati u vanjskom kartonu radi zaštite od svjetla.

#### 6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Prozirna staklena bočica zatvorena sivim obloženim gumenim, čepom od klorbutila i zapečaćena aluminijskom „pull-off“ ili aluminij/plastika „flip-off“ kapičom.

Veličine pakovanja: 1 x 5 mL, 5 x 5 mL, 1 x 10 mL, 5 x 10 mL.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

#### 6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

### 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

VetViva Richter GmbH  
Durisolstrasse 14  
4600 Wels  
Austrija

### 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/18-01/267

### 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

06. lipnja 2018. godine

### 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02. veljače 2023. godine

### ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

INSISTOR 10 mg/mL  
otopina za injekciju  
KLASA: UP/I-322-05/23-01/65  
URBROJ: 525-09/584-23-3

Ministarstvo poljoprivrede  
  
veljača 2023.  
ODOBRENO