

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Synthadon 5 mg/ml, oplossing voor injectie voor honden en katten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Methadon hydrochloride	5 mg
Overeenkomend met methadon	4,47 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Methylparahydroxybenzoesaat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoesaat (E216)	0,2 mg
Natriumchloride	
Natriumhydroxide (om pH aan te passen)	
Zoutzuur (om pH aan te passen)	
Water voor injectie	

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS**3.1 Doeldiersoort(en)**

Hond en kat.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Analgesie bij honden en katten.

Premedicatie voor algehele anesthesie of neuroleptanalgesie bij honden en katten in combinatie met een neurolepticum.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met een gevorderde respiratoir falen.

Niet gebruiken bij dieren met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

3.4 Speciale waarschuwingen

Gezien de variatie in individuele reactie op methadon, dienen de dieren regelmatig gecontroleerd te worden om voldoende effectiviteit van het geneesmiddel voor de gewenste duur te garanderen. Het gebruik van het diergeneesmiddel moet door een grondig klinisch onderzoek worden voorafgegaan. Bij katten wordt pupildilatatie nog waargenomen lange tijd nadat het analgetische effect is verdwenen. Dit is daarom geen goede parameter ter beoordeling van de klinische werkzaamheid van de toegediende dosis.

Greyhounds kunnen hogere doseringen nodig hebben dan andere rassen om een efficiënt plasmaniveau te bereiken.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Methadon kan soms ademhalingsdepressie veroorzaken; net als bij andere opioïde geneesmiddelen moet de nodige zorg in acht worden genomen bij het behandelen van dieren met een verstoorde ademhalingsfunctie of dieren die geneesmiddelen toegediend krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken. Om veilig gebruik van het diergeneesmiddel te verzekeren moeten behandelde dieren regelmatig worden gecontroleerd, met o.a. een onderzoek van de hartslag- en ademfrequentie.

Aangezien methadon door de lever wordt gemetaboliseerd, kan dat gevolgen hebben voor de intensiteit en werkingsduur ervan bij dieren met een verstoorde leverfunctie. Een renale, cardiale of hepatische disfunctie of shock kan tot een groter risico leiden bij het gebruik van het diergeneesmiddel. De veiligheid van methadon is niet bewezen bij honden jonger dan 8 weken en katten jonger dan 5 maanden.

De werking van een opioïde bij hoofdletsels is afhankelijk van het soort letsel, de ernst ervan en de gebruikte ademhalingsondersteuning. De veiligheid is niet volledig geëvalueerd bij klinisch zieke katten. Vanwege het risico op excitatie dient men bij katten voorzichtig te zijn met herhaalde toediening. Gebruik van het diergeneesmiddel in bovengenoemde gevallen moet bepaald worden overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Methadon kan ademhalingsdepressie veroorzaken in geval van huidcontact of accidentele zelfinjectie. Vermijd contact met de huid, ogen en mond en draag persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit ondoordringbare handschoenen bij het hanteren van dit diergeneesmiddel. In geval van huidcontact of spatten in de ogen, onmiddellijk en overvloedig uitspoelen met water. Verontreinigde kleding uittrekken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor methadon moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Methadon kan doodgeboorte veroorzaken. Zwangere vrouwen wordt geadviseerd dit diergeneesmiddel niet te hanteren. In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond, maar **BESTUUR GEEN VOERTUIG** aangezien sedatie kan optreden.

Voor de arts: methadon is een opioïde met een toxiciteit die klinische effecten kan veroorzaken zoals ademhalingsdepressie of apnoe, sedatie, hypotensie en coma. In geval van ademhalingsdepressie dient gecontroleerde beademing plaats te vinden. De toediening van de opiaatantagonist naloxon wordt aanbevolen om de symptomen op te heffen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Katten:

Zeep vaak	Liplikken ^{1,2} , diarree ^{1,2} , onvrijwillige defecatie ^{1,2}
-----------	--

(>1 dier/10 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie ² Vocalisatie ^{1,2} Urineren ^{1,2} Mydriasis ^{1,2} Hyperthermie ^{1,2} Overgevoeligheid voor pijn ²
---------------------------------	--

¹Mild²Van tijdelijke aard

Honden:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie ² , hijgen ^{1,2} , onregelmatige ademhaling ^{1,2} Bradycardie ² Liplikken ^{1,2} , speekselen ^{1,2} Vocalisatie ^{1,2} Hypothermie ^{1,2} Starende blik ^{1,2} , lichaamstremoren ^{1,2}
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Urineren ^{2,3} Onvrijwillige defecatie ^{2,3}

¹Mild² Van tijdelijke aard³Binnen het eerste uur na toediening

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Methadon diffundeert door de placenta.

Uit studies met laboratoriumdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op negatieve effecten op de reproductie.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht en lactatie.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor gelijktijdig gebruik met neuroleptica: zie rubriek 3.9.

Methadon kan de werking versterken van analgetica, middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en stoffen die ademhalingsdepressie veroorzaken. Het gebruik van het diergeneesmiddel gelijktijdig met of na buprenorfine kan een gebrek aan werkzaamheid veroorzaken.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Honden:

Subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik.

Katten:

Intramusculair gebruik.

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald en dient een injectiespuit met een geschikte maatverdeling te worden gebruikt om het diergeneesmiddel toe te dienen.

Analgesie

Honden: 0,5 tot 1 mg methadonhydrochloride per kg lichaamsgewicht, subcutaan, intramusculair of intraveneus (dit komt overeen met 0,1 tot 0,2 ml/kg)

Katten: 0,3 tot 0,6 mg methadonhydrochloride per kg lichaamsgewicht, intramusculair (overeenkomend met 0,06 tot 0,12 ml/kg)

Aangezien de individuele reactie op methadon kan variëren en deels afhangt van de dosering, de leeftijd van de patiënt, individuele verschillen in pijngevoeligheid en de algemene conditie, moet het optimale doseerregime individueel worden bepaald. Bij honden begint het middel te werken 1 uur na subcutane toediening, ongeveer 15 minuten na intramusculaire injectie en binnen 10 minuten na intraveneuze injectie. Na een intramusculaire of intraveneuze toediening houdt de werking ongeveer 4 uur aan. Bij katten begint het middel 15 minuten na toediening te werken en de werking houdt gemiddeld 4 uur aan. Het dier dient regelmatig onderzocht te worden om te bepalen of aanvullende analgesie al dan niet vereist is.

Premedicatie en/of neuroleptanalgesie

Honden:

- Methadon HCl 0,5-1 mg/kg, IV, SC of IM

Combinaties zoals bv.:

- Methadon HCl 0,5 mg/kg, IV + bv. midazolam of diazepam

Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.

- Methadon HCl 0,5 mg/kg + bv. acepromazine

Inductie met thiopental of propofol op effect, onderhoud met isofluraan in zuurstof, of inductie met diazepam en ketamine.

- Methadon HCl 0,5 -1,0 mg/kg, IV of IM + $\alpha 2$ -agonist (bv. xylazine of medetomidine)

Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in combinatie met fentanyl of totale intraveneuze anesthesie (TIVA) protocol: onderhoud met propofol in combinatie met fentanyl.

TIVA protocol: inductie met propofol, op effect. Onderhoud met propofol en remifentanyl.

De chemisch-fysische compatibiliteit is enkel bewezen voor verdunningen van 1:5 met de volgende infusoplossingen: natrium chloride 0,9%, Ringer-oplossing, en glucose 5%.

Katten:

- Methadon HCl 0,3-0,6 mg/kg, IM
 - Inductie met benzodiazepine (bv. midazolam) en dissociativa (bv. ketamine)
 - Met een kalmerend middel (bv. acepromazine) en NSAID (meloxicam) of sedativum (bv. $\alpha 2$ -agonisten).
 - Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.

De dosering is afhankelijk van de gewenste graad van analgesie en sedatie, de gewenste duur van de werking en het gelijktijdig gebruik van andere analgetica en anesthetica.

Bij een gecombineerd gebruik met andere middelen kan een lagere dosering worden gebruikt.

Voor een veilig gebruik met andere farmaceutica wordt naar de relevante productliteratuur verwezen.

De stop dient niet vaker dan 20 keer te worden doorgeprikt.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

Een 1,5-voudige overdosering resulteerde in de effecten die in rubriek 3.6 worden beschreven.

Katten: in geval van overdosering (>2 mg/kg) kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: verhoogde salivatie, excitatie, verlamming van achterpoten en verlies van de omkeerreflex. Aanvallen, stuiptrekkingen en hypoxie werden bij enkele katten ook waargenomen. Een dosis van 4 mg/kg kan fataal zijn voor katten. Ademhalingsdepressie is beschreven.

Honden: ademhalingsdepressie is beschreven.

Methadon kan worden geantagoniseerd met naloxon. Naloxon moet op effect worden toegediend. Een aanvangsdosering van 0,1 mg/kg intraveneus wordt aanbevolen.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijd(en)

Niet van toepassing.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QN02AC90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Methadon heeft een andere structuur dan andere van opium afgeleide analgetica en is een racemisch mengsel. Elke enantiomeer heeft een apart werkingsmechanisme; de D-isomeer antagoneert op niet-competitieve wijze de NMDA-receptor en inhibeert de heropname van norepinefrine; de L-isomeer is een μ -opioïde receptor-agonist.

Er bestaan twee subtypes $\mu 1$ en $\mu 2$. Zowel de $\mu 1$ als $\mu 2$ subtypes worden verondersteld de analgetische effecten van methadon te mediëren, terwijl het $\mu 2$ subtype de ademhalingsdepressie en de inhibitie van de gastrointestinale motiliteit blijkt te mediëren. Het $\mu 1$ subtype veroorzaakt supraspinale analgesie en de $\mu 2$ receptoren spinale analgesie.

Methadon kan een krachtige analgesie teweegbrengen. Het kan ook worden gebruikt voor premedicatie en kan voor sedatie helpen zorgen in combinatie met tranquillizers of sedativa. De werkingsduur kan variëren tussen 1,5 en 6,5 uur. Opioïden brengen een dosisafhankelijke respiratoire depressie teweeg. Een zeer hoge dosering kan convulsies veroorzaken.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Bij honden wordt methadon zeer snel geabsorbeerd ($T_{\max}$ 5-15 min) na een intramusculaire injectie van 0,3 - 0,5 mg/kg. De $T_{\max}$ is doorgaans later bij hogere doses, wat erop wijst dat een hogere dosis de absorptiefase verlengt. De snelheid en omvang van de systemische blootstelling van honden aan methadon blijkt te worden gekenmerkt door dosis-onafhankelijke (lineaire) kinetiek na intramusculaire toediening. De biologische beschikbaarheid is groot, ca. 65,4 - 100%, met een geschat gemiddelde van 90 %.

Na een subcutane toediening van 0,4 mg/kg wordt methadon langzamer geabsorbeerd ($T_{\max}$ 15 – 140 min) en bedraagt de biologische beschikbaarheid $79 \pm 22\%$. Bij honden bedroeg het distributievolume in de steady state fase (V_{ss}) respectievelijk 4,84 en 6,11 L/kg bij mannetjes en vrouwtjes. De terminale halfwaardetijd ligt tussen 0,9 en 2,2 uur na intramusculaire toediening en is niet afhankelijk van de dosis of het geslacht. Na een intraveneuze toediening kan de terminale halfwaardetijd iets langer zijn. Na subcutane toediening ligt de terminale halfwaardetijd tussen 6,4 en 15 uur. De totale plasmaklaring (CL) van methadon na intraveneuze toediening is hoog 2,92 - 3,56 L/u/kg of ca. 70% - 85% van de cardiale plasmaoutput bij honden (4,18 L/u/kg).

Bij katten wordt methadon ook snel opgenomen na een intramusculaire injectie (met een piekwaarde na 20 minuten), maar als het diergeneesmiddel onbedoeld subcutaan (of in een ander weinig gevasculariseerd gebied) wordt toegediend wordt het langzamer geabsorbeerd. De terminale halfwaardetijd ligt tussen 6 tot 15 uur. De klaring is modaal tot laag met een gemiddelde (sd) waarde van 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon wordt sterk aan eiwitten gebonden (60 - 90%). Opioïden zijn lipofiele, zwakke basen. Deze fysicochemische eigenschappen bevorderen de intracellulaire accumulatie. Opioïden hebben dan ook een groot distributievolume, dat het totale lichaamswater ver overtreft. Een kleine hoeveelheid (3 - 4% bij een hond) van de toegediende dosis wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine; de rest wordt gemetaboliseerd in de lever en vervolgens uitgescheiden.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel, behalve met de infuusvloeistoffen vermeld in rubriek 3.9.

Het diergeneesmiddel is onverenigbaar met injectievloeistoffen die meloxicam of een andere niet waterige oplossing bevatten.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

Houdbaarheid na verdunning volgens instructies: 4 uur, beschermd tegen licht.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aard verpakking:

Kleurloze glazen (type I) injectieflacon

Teflon gecoate bromobutyl rubberen 20 mm stop

Aluminium 20 mm cap

Verpakkingsgrootte:

Kartonnen doos met 1 injectieflacon, gevuld met 5, 10, 20, 25, 30 of 50 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater <of huishoudelijk afval>.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Le Vet Beheer B.V.

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V471555

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 17/03/2015

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

10/02/2023

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).