

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Synthadon 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla kotów i psów

Synthadon vet. 10 mg/ml solution for injection for cats and dogs (NO, SE, FI, DK, IS, EE)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Metadonu chlorowodorek 10 mg
co odpowiada 8,9 mg metadonu

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)	1,0 mg
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)	0,2 mg
Sodu chlorek	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny roztwór, bezbarwny do bladożółtego

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Analgezyja u psów i kotów.

Premedykacja do znieczulenia ogólnego lub neuroleptanalgezyja u psów i kotów w połączeniu z produktem leczniczym neuroleptycznym.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z zaawansowaną niewydolnością oddechową.

Nie stosować u zwierząt z ciężką dysfunkcją wątroby i nerek.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Ze względu na zmienną indywidualną reakcję na metadon, zwierzęta powinny być regularnie monitorowane w celu zapewnienia wystarczającej skuteczności podczas pożądanego czasu działania produktu. Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego musi być poprzedzone dokładnym

badaniem klinicznym. U kotów rozszerzenie źrenic widoczne jest jeszcze długo po tym, jak zaniknie działanie przeciwbólowe. Dlatego też obserwacja tego efektu nie jest adekwatnym parametrem oceny skuteczności klinicznej podanej dawki.

W celu osiągnięcia skutecznego stężenia w osoczu psy rasy greyhound mogą wymagać podania wyższych dawek leku aniżeli inne rasy.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Metadon może czasami powodować depresję oddechową i, tak jak w przypadku innych opioidów, należy zachować ostrożność podczas leczenia zwierząt z zaburzeniami funkcji układu oddechowego, a także zwierząt które otrzymują leki mogące powodować depresję układu oddechowego. W celu zapewnienia bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego, stan leczonych zwierząt powinien być regularnie monitorowany, łącznie z badaniem tętna oraz częstości oddechów.

W związku z tym, metadon jest metabolizowany w wątrobie, jego intensywność oraz czas działania mogą być zaburzone u zwierząt z upośledzoną funkcją tego narządu. W przypadku zaburzenia czynności nerek, serca lub wątroby, a także w przypadku wstrząsu ryzyko związane ze stosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego może być większe. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania metadonu u psów w wieku poniżej 8. tygodnia oraz u kotów, które nie ukończyły 5. miesiąca życia. Skuteczność działania opioidów u pacjentów z urazami głowy jest zależna od typu i nasilenia urazu, a także od dostarczanego wspomaganie oddychania. Bezpieczeństwo stosowania u kotów z zaburzeniami klinicznymi nie zostało w pełni określone. Powtórne podanie u kotów należy przeprowadzać ostrożnie, w związku z ryzykiem wystąpienia pobudzenia. Lekarz weterynarii powinien ocenić bilans korzyści/ryzyka wynikający ze stosowania produktu.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Metadon może powodować depresję układu oddechowego po rozlaniu się na powierzchnię skóry lub po przypadkowej samoiniekcji. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy używać środków ochrony osobistej, na które składają się szczelne rękawice, unikać kontaktu ze skórą, oczami i ustami. Po rozlaniu na skórę lub dostaniu się produktu do oka, zanieczyszczoną powierzchnię należy natychmiast spłukać dużą ilością wody. Zdjąć zanieczyszczoną odzież.

Osoby o znanej nadwrażliwości na metadon powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. Metadon może powodować poronienia. Weterynaryjnego produktu leczniczego nie powinny podawać kobiety w ciąży.

Po przypadkowej samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie. Z uwagi na możliwość wystąpienia sedacji: **NIE PROWADZIĆ POJAZDÓW MECHANICZNYCH.**

Dla lekarza: metadon jest opioidem, którego toksyczność może wywoływać objawy kliniczne, w tym depresję oddechową lub bezdech, sedację, spadek ciśnienia tętniczego i śpiączkę. W przypadku wystąpienia depresji oddechowej należy podłączyć kontrolowaną wentylację. W celu odwrócenia objawów zalecane jest podanie naloksonu - substancji działającej antagonistycznie w stosunku do opioidów.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Koty:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Oblizywanie warg ^{1,2} , biegunka ^{1,2} , mimowolne oddawanie kału ^{1,2} Depresja oddechowa ²
--	---

	Wokalizacja ^{1,2} Oddawanie moczu ^{1,2} Rozszerzenie źrenic ^{1,2} Hipertermia ^{1,2} Nadwrażliwość na ból ²
--	---

¹Łagodne nasilenie

²Przejściowy charakter

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa ² , dyszenie ^{1,2} , nieregularny oddech ^{1,2} Bradykardia ² Oblizywanie się ^{1,2} , nadmierne ślinienie się ^{1,2} Wokalizacja ^{1,2} Hipotermia ^{1,2} Nieruchome spojdzenie ^{1,2} , drżenie ciała ^{1,2}
Bardzo rzadko (< 1 zwierzę/10 000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty):	Oddawanie moczu ^{2,3} Mimowolne oddawanie kału ^{2,3}

¹Łagodne nasilenie

²Przejściowy charakter

³W ciągu pierwszej godziny po podaniu

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Metadon przenika przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych wykazały niekorzystne działanie na rozród. Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży lub laktacji nie zostało określone.

Nie zaleca się stosowania w czasie ciąży i laktacji.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku jednoczesnego stosowania z neuroleptykami interakcje opisano w punkcie 3.9. Metadon może nasilać działanie leków przeciwbólowych, leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, a także substancji powodujących depresję układu oddechowego. Równoczesne lub późniejsze zastosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających buprenorfinę może prowadzić do braku skuteczności produktu.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Psy:

Podanie podskórne, domięśniowe lub dożylnie.

Koty:

Podanie domięśniowe.

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania należy dokładnie sprawdzić masę ciała i do podawania weterynaryjnego produktu leczniczego należy użyć odpowiednio skalibrowanej strzykawki.

Znieczulenie:

Psy: 0,5 do 1 mg metadonu chlorowodorku na kilogram masy ciała, podskórnie, domięśniowo lub dożylnie (co odpowiada 0,05 do 0,1 ml/kg).

Koty: 0,3 do 0,6 mg metadonu chlorowodorku na kilogram masy ciała, domięśniowo (co odpowiada 0,03 do 0,06 ml/kg).

W związku z faktem, iż w poszczególnych przypadkach odpowiedź na metadon jest zróżnicowana i zależy częściowo od dawki, wieku pacjenta oraz osobniczych różnic we wrażliwości na ból, a także ogólnej kondycji, dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie. U psów początek działania metadonu rozpoczyna się 1 godzinę po podaniu podskórnym, około 15 minut po podaniu domięśniowym oraz 10 minut po podaniu dożylnym. Długość działania wynosi około 4 godzin po podaniu domięśniowym lub dożylnym. U kotów początek działania metadonu następuje 15 minut po podaniu i z reguły trwa 4 godziny. Zwierzę należy badać regularnie, aby ocenić, czy nie jest konieczne podanie dodatkowej analgezji.

Premedykacja i (lub) neuroleptanalgezja

Psy:

- Metadonu chlorowodorek 0,5-1 mg/kg, i.v., s.c. lub i.m.

Przykłady stosowania w połączeniu:

- Metadonu chlorowodorek 0,5 mg/kg, i.v. + np. midazolam lub diazepam

Indukcja propofolem, podtrzymanie za pomocą izofluranu z tlenem.

- Metadonu chlorowodorek 0,5 mg/kg + np. acepromazyna

Indukcja za pomocą tiopentalu lub propofolu, podawanego do skutku, podtrzymanie za pomocą izofluranu z tlenem lub indukcja diazepamem lub ketaminą

- Metadonu chlorowodorek 0,5-1,0 mg/kg, i.v. lub i.m. + $\alpha 2$ -agonista (np. ksylazyna lub medetomidyna)

Indukcja za pomocą propofolu, podtrzymanie izofluranem w połączeniu z fentanylem lub całkowite znieczulenie dożylnie, protokół (TIVA): podtrzymanie za pomocą propofolu w połączeniu z fentanylem.

Protokół (TIVA): indukcja propofolem, do skutku. Podtrzymanie za pomocą propofolu i remifentanylu.

Zgodność fizyko-chemiczna została określona jedynie dla rozcieńczenia 1:5 z następującymi roztworami do wstrzykiwań: chlorek sodu 0,9%, roztwór Ringera oraz glukoza 5%.

Koty:

- Metadonu chlorowodorek 0,3-0,6 mg/kg, i.m.
 - indukcja za pomocą benzodiazepin (na przykład midazolam) i anestetyków (na przykład ketamina),
 - z trankwilizerami (na przykład acepromazyna) i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (meloksykam) lub uspokajającymi (na przykład $\alpha 2$ -agonistami),
 - indukcja propofolem, podtrzymanie za pomocą izofluranu z tlenem.

Dawki zależą od pożądanego stopnia analgezji i sedacji, pożądanego czasu działania oraz jednoczesnego stosowania innych leków przeciwbólowych i znieczulających.

Podczas stosowania w połączeniach z innymi produktami, mogą zostać użyte mniejsze dawki.

W celu bezpiecznego stosowania z innymi produktami leczniczymi, należy odnieść się do oznakowania i ulotki danego produktu.

Korka nie wolno przekłuwać więcej niż 20 razy.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

Skutki przedawkowania wywołane podaniem dawki 1,5-krotnej zostały opisane w punkcie 3.6.

Koty: w przypadku przedawkowania (>2 mg/kg) obserwowano następujące objawy: zwiększone wydzielanie śliny, pobudzenie, porażenie tylnych kończyn i utrata odruchu prostującego. U niektórych kotów odnotowano napady drgawek, konwulsje i niedotlenienie. Dawka powyżej 4 mg/kg może być dla kotów śmiertelna. Opisywano depresję oddechową.

Psy: opisywano depresję oddechową.

Nalokson może antagonizować działanie metadonu. Należy go podawać aż do skutku. Zalecana początkowa dawka dożylna wynosi 0,1 mg/kg.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Do podawania wyłącznie przez lekarza weterynarii.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet: QN02AC90

4.2 Dane farmakodynamiczne

Metadon nie jest strukturalnie związany z innymi lekami przeciwbólowymi, pochodnymi opium i występuje w postaci mieszaniny racemicznej. Każdy z enancjomerów ma inny mechanizm działania; d- izomer (prawoskrętny) jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA i hamuje zwrotny wychwyt noradrenaliny, 1-izomer (leuoskrętny) jest agonistą receptora opioidowego μ .

Wyróżnia się dwa podtypy: $\mu 1$ i $\mu 2$. Uważa się, że działanie przeciwbólowe metadonu odbywa się za pośrednictwem obu podtypów, zarówno $\mu 1$ jak i $\mu 2$, podczas gdy podtyp $\mu 2$ wydaje się pośredniczyć w depresji oddechowej oraz hamowaniu perystaltyki układu pokarmowego. Podtyp $\mu 1$, wywołuje analgezję ponadrdzeniową, podczas gdy podtyp $\mu 2$, odpowiada za rdzeniowe działanie przeciwbólowe.

Metadon ma zdolność wywoływania głębokiej analgezji. Może być również stosowany w celu premedykacji, a także wspomagająco do wywołania sedacji, w połączeniu z lekami trankwilizującymi lub uspokajającymi. Czas działania może wynosić od 1,5 do 6,5 godziny. Opioidy wywołują zależną od dawki depresję oddechową. Bardzo wysokie dawki mogą wywoływać drgawki.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U psów, po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce od 0,3 do 0,5 mg/kg, metadon wchłania się bardzo szybko (T_{max} 5-15 min). Po podaniu wyższych dawek T_{max} wydłuża się, co wskazuje na fakt, że zwiększanie dawki prowadzi do wydłużania okresu wchłaniania. Wielkość i stopień ogólnoustrojowej ekspozycji na metadon u psów, po podaniu domięśniowym, wydają się być charakterystyczne dla kinetyki niezależnej od dawki (liniowej). Biodostępność jest wysoka i wynosi od 65,4% do 100%, ze średnią wartością wynoszącą 90%. Po podskórnym podaniu w dawce 0,4 mg/kg, metadon wchłania się wolniej (T_{max} 15-140 min), a biodostępność wynosi $79\% \pm 22\%$. U psów objętość dystrybucji w stanie równowagi funkcjonalnej (V_{ss}) (ang. steady state) wynosi odpowiednio 4,84 l/kg u samców i 6,11 l/kg u samic. Końcowy czas półtrwania wynosi od 0,9 do 2,2 godzin po podaniu domięśniowym i nie zależy ani od dawki, ani od płci. Końcowy czas półtrwania może być nieznacznie dłuższy po podaniu

dożylnym. Po podaniu podskórnym jego wartość wynosi od 6,4 do 15 godzin. Całkowity klirens osocza (CL) po podaniu dożylnym metadonu jest wysoki i wynosi od 2,92 l/godz./kg do 3,56 l/godz./kg, czyli stanowi od około 70% do 85% osocza zawartego w pojemności minutowej u psów (4,18 l/godz./kg).

U kotów metadon jest również szybko wchłaniany po podaniu domięśniowym (szczytowe wartości pojawiają się po 20 minutach), aczkolwiek po nieumyślnym podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego podskórnym (lub w inny słabo unaczyniony obszar) wchłanianie może odbywać się wolniej. Końcowy okres półtrwania wynosi od 6 do 15 godzin. Klirens jest od średniego do niskiego, ze średnią wartością (sd) 9,06 (3,3)ml/kg/minutę.

Metadon w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (od 60% do 90%). Opioidy są słabymi zasadami o charakterze lipofilnym. Te właściwości fizyko-chemiczne sprzyjają kumulacji wewnątrzkomórkowej. W związku z tym, opioidy mają dużą objętość dystrybucji, która znacznie przekracza całkowitą objętość wody w organizmie. Niewielka ilość podanej dawki (od 3% do 4% u psów) jest wydalana z moczem w niezmienionej formie; pozostała część jest metabolizowana w wątrobie, a następnie wydalana.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innym weterynaryjnym produktem leczniczym z wyjątkiem roztworów do infuzji wymienionych w punkcie 3.9.

Weterynaryjny produkt leczniczy wykazuje niezgodność z płynami do wstrzykiwań zawierającymi meloksykam oraz wszystkimi innymi roztworami bezwodnymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 4 godziny, w warunkach ochrony przed światłem.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Rodzaj opakowania:

Fiolka z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I

Korek 20 mm z gumy bromobutyłowej powleczony teflonem, zabezpieczony 20 mm aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowania:

Pudełko tekturowe z 1 fiolką zawierającą 5, 10, 20, 25, 30 lub 50 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Le Vet Beheer B.V.

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2746/18

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/02/2018.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w [unijnej bazie danych produktów](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).