

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

Semfortan 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats (Hiszpania, Włochy, Portugalia)

Semfortan vet 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats (Szwecja, Finlandia, Norwegia)

Comfortan solution for injection for dogs and cats (Francja)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Metadon	8,9 mg
co odpowiada metadonu chlorowodorku	10 mg

Substancje pomocnicze:

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)	1,0 mg
Propylu parahydroksybenzoesan	0,2 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

- znieczulenie u psów i kotów
- premedykacja do znieczulenia ogólnego lub neuroleptanalgezy u psów i kotów w połączeniu z lekami neuroleptycznymi.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną, lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować u zwierząt z zaawansowaną niewydolnością oddechową.

Nie stosować u zwierząt z ciężką niewydolnością wątroby i nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u 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 produktu, stan leczonych zwierząt powinien być regularnie monitorowany, łącznie z badaniem tętna oraz częstości oddechów.

Jako że 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 produktu może być większe. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania metadonu u psów w wieku poniżej 8 tygodni oraz u kociąt, które nie ukończyły 5-go miesiąca życia. Skuteczność działania opioidów u pacjentów z urazami głowy jest zależna od rodzaju i stopnia uszkodzenia, 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 wynikającego z zastosowania produktu.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Metadon może powodować depresję układu oddechowego po rozlaniu się na powierzchnię skóry lub po przypadkowej samoiniekcji. Podczas kontaktu z produktem należy używać nieprzepuszczalnych rękawic, unikać kontaktu ze skórą, oczami i ustami. W przypadku rozlania się produktu na powierzchnię skóry, czy dostaniu się produktu do oka, zanieczyszczoną powierzchnię należy spłukać natychmiast dużą ilością wody. Zdjąć zanieczyszczoną odzież.

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

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

ZALECENIA 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.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W bardzo częstych przypadkach (więcej niż 1 na 10 zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane w jednym cyklu leczenia), po podaniu produktu obserwowano następujące reakcje:

Koty: może być obserwowana depresja oddechowa. Obserwowano łagodne reakcje pobudzenia: oblizywanie warg, wokalizacja, oddawanie moczu, kału, rozszerzenie źrenic, hipertermia i biegunka. Opisywano również wzmożone odczuwanie bólu. Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

Psy: Widoczna może być depresja oddechowa i bradykardia. Zaobserwowano łagodne działanie powodujące: dyszenie, oblizywanie warg, ślinienie się, wokalizację, nieregularny oddech, hipotermię, nieruchome spojrzenie oraz drżenia ciała. Okazjonalne oddawanie moczu i defekacja może być obserwowana w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Wszystkie reakcje były przejściowe.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Metadon przenika przez łożysko.

Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych wykazały niekorzystne działanie na reprodukcję.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone w badaniach na gatunkach docelowych.

Nie zaleca się stosowania produktu w czasie ciąży i laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku jednoczesnego stosowania z neuroleptykami interakcje opisano w punkcie 4.9.

Metadon może nasilać działanie leków przeciwbólowych, leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, a także substancji powodujących depresję układu oddechowego. Równoczesne lub późniejsze zastosowanie produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających buprenorfinę może prowadzić do braku skuteczności produktu.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Przed podaniem powinna być dokładnie określona masa ciała.

Znieczulenie:

Psy: 0,5 do 1 mg metadonu chlorowodoru na kilogram masy ciała, podskórnie (s.c.), domięśniowo (i.m.) i dożylnie (i.v.) (co odpowiada 0,05 do 0,1 ml/kg).

Koty: 0,3 do 0,6 mg chlorowodoru na kilogram masy ciała, domięśniowo (i.m.) (co odpowiada 0,03 do 0,06 ml/kg). W celu zapewnienia dokładnego dawkowania u kotów do podawania produktu należy użyć odpowiednio skalibrowanej strzykawki.

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 wstrzyknięciu domięśniowym oraz 10 minut po wstrzyknięciu 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 dodatkowego znieczulenia.

Premedykacja i/lub neuroleptanalgeza

Psy:

- Metadonu chlorowodorek 0,5-1 mg/kg masy ciała, i.v., s.c., lub i.m. (w przeliczeniu na 0,05-0,1 ml/kg)

Przykłady połączeń:

- Metadonu chlorowodorek 0,5 mg/kg masy ciała, i.v. (w przeliczeniu na 0,05 ml/kg) + np. midazolam lub diazepam.
Indukcja propofolem, podtrzymanie za pomocą izofluranu z tlenem.
- Metadonu chlorowodorek 0,5 mg/kg masy ciała, i.v. (w przeliczeniu na 0,05 ml/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 masy ciała, i.v. lub i.m. (w przeliczeniu na 0,05-0,1 ml/kg) + α_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 lub 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 masy ciała, i.m. (w przeliczeniu na 0,03-0,06 ml/kg)
 - Indukcja za pomocą benzodiazepin (na przykład midazolam) lub anestetyków dysocjacyjnych (na przykład ketamina)
 - z trankwilizerami (na przykład acepromazyna) i niesterydowymi przeciwzapalnymi (NSAID) (meloksykam) lub uspokajającymi (na przykład α_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 niższe dawki.

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

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Skutki przedawkowania wywołane podaniem dawki 1,5-krotnej zostały opisane w punkcie 4.6.

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: Opisana została depresja oddechowa.

Działanie metadonu może być antagonizowane przez nalokson. Należy go podawać aż do skutku. Zalecana początkowa dawka dożylna wynosi 0,1 mg/kg.

4.11 Okres (-y) karencji

Nie dotyczy

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne difenylopropyloaminy.

Kod ATCvet: QN02AC52

5.1 Właściwości 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, l-izomer (lewoskrętny) jest agonistą receptora opioidowego μ .

Wyróżnia się dwa podtypy: μ_1 i μ_2 . Uważa się, że działanie przeciwbólowe metadonu odbywa się za pośrednictwem obu podtypów, zarówno μ_1 jak i μ_2 , podczas gdy podtyp μ_2 wydaje się pośredniczyć w depresji oddechowej oraz hamowaniu perystaltyki układu pokarmowego. Podtyp μ_1 wywołuje analgezję ponadrdzeniową, podczas gdy podtyp μ_2 , odpowiada za działanie przeciwbólowe rdzeniowe. Metadon ma zdolność wywoływania głębokiego znieczulenia. 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U psów, po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 0,3 do 0,5 mg/kg metadon wchłania się bardzo szybko (T_{max} 5-15 min). Przy wysokich dawkach T_{max} wydłuża się, co wskazuje na fakt, że zwiększanie dawki prowadzi do wydłużania okresu wchłaniania. Wielkość i stopień systemowej ekspozycji na metadon, u psów, po podaniu domięśniowym, wydaje 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 (V_{ss}) w okresie stabilizacji funkcjonalnej (ang. *steady state*) wynosi odpowiednio 4,84 l/kg u samic i 6,11 l/kg u samców. Końcowy czas półtrwania wynosi od 0,9 do 2,2 godzin po podaniu domięśniowym i nie zależy, ani od dawki, ani od płci, może być on również nieznacznie dłuższy po podaniu podskórnym. 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 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 podskórnym (lub w inny słabo unaczyniony obszar), wchłanianie może odbywać się wolniej. Końcowy okres półtrwania wynosi od 6 do 15 godzin. Klirens jest średni do niskiego, ze średnią wartością (sd) 9,06 (3,3) ml/kg/minutę.

Metadon w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (60% - 90%). Opioidy są słabymi zasadami o charakterze lipofilnym. Te właściwości fizyko-chemiczne sprzyjają akumulacji 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi, z wyjątkiem roztworów do infuzji wymienionych w punkcie 4.9.

Produkt wykazuje niezgodność z płynami do wstrzykiwań zawierającymi meloksykam oraz wszystkimi innymi roztworami bezwodnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.
Stabilność chemiczna i fizyczna rozcieńczonych roztworów została potwierdzona przez 4 godziny w 25°C, w warunkach ochrony przed światłem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczone roztwory powinny zostać zużyte natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zawierające 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml i 50 ml.
Powlekany teflonem korek z gumy chlorobutylowej typu I, zabezpieczony aluminiowym kapslem.
Jedna fiołka w pudełku tekturowym.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezwyżytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eurovet Animal Health BV
Handelsweg 25
5531 AE Bladel, Holandia

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MM/RRRR

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA