

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

Insistor 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats

(AT, BE, BG, CY, CZ, DE, EE, EL, ES, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LV, NL, PT, RO, SI, SK, UK)

Insistor vet. 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats

(DK, FI, NO, SE)

Insistor solution for injection for dogs and cats

(FR)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Metadonu chlorowodorek 10 mg
(co odpowiada 8,9 mg metadonu)

Substancje pomocnicze:

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 1,0 mg
Propylu parahydroksybenzoesan 0,2 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

- Analgezyja.
- Premedykacja do znieczulenia ogólnego lub neuroleptanalgezyja w skojarzeniu z lekiem neuroleptycznym.

4.3 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Ze względu na zmienną indywidualną reakcję na metadon, zwierzęta należy regularnie monitorować w celu zapewnienia wystarczającej skuteczności podczas pożądanego czasu działania produktu. Stosowanie produktu musi być poprzedzone dokładnym badaniem klinicznym.

U kotów rozszerzenie źrenic widoczne jest jeszcze długo po ustaniu działania przeciwbólowego. Z tego powodu nie jest to odpowiedni parametr do oceny skuteczności klinicznej podanej dawki. Psy rasy Greyhound mogą wymagać podania wyższych dawek niż inne rasy w celu osiągnięcia skutecznego stężenia w osoczu.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Metadon może czasami powodować depresję oddechową i podobnie jak w przypadku innych leków opioidowych, należy zachować ostrożność podczas leczenia zwierząt z zaburzeniami funkcji układu oddechowego lub zwierząt otrzymujących leki, które mogą powodować depresję układu oddechowego. W celu zapewnienia bezpiecznego stosowania produktu należy regularnie monitorować stan leczonych zwierząt, łącznie z badaniem częstości akcji serca i częstości oddechów.

Ponieważ metadon jest metabolizowany w wątrobie, intensywność i czas jego działania mogą być zaburzone u zwierząt z upośledzoną funkcją wątroby.

W przypadku upośledzenia czynności nerek, serca lub wątroby oraz w przypadku wstrząsu ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu może być większe.

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania metadonu u psów w wieku poniżej 8 tygodni i kotów w wieku poniżej 5 miesięcy.

Skuteczność działania opioidu w przypadku urazów głowy zależy od rodzaju i ciężkości urazu oraz stosowanego wspomaganie oddychania.

Bezpieczeństwo stosowania nie zostało w pełni ocenione u kotów z zaburzeniami klinicznymi. Należy zachować ostrożność w przypadku ponownego podania kotom ze względu na ryzyko wystąpienia pobudzenia.

Lekarz weterynarii powinien dokonać oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Metadon może powodować depresję oddechową po rozlaniu się na powierzchnię skóry lub po przypadkowej samoiniekcji. Podczas stosowania produktu należy unikać kontaktu ze skórą, oczami i ustami oraz nosić nieprzepuszczalne rękawice. W przypadku rozlania się produktu na powierzchnię skóry lub dostaniu się produktu do oczu należy natychmiast splukać 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 lub opakowanie. Z uwagi na możliwość wystąpienia sedacji: NIE PROWADZIĆ POJAZDÓW MECHANICZNYCH.

ZALECENIE DLA LEKARZY: Metadon jest opioidem, którego toksyczność może powodować objawy kliniczne, w tym depresję oddechową lub bezdech, sedację, niedociśnienie tętnicze i śpiączkę. W przypadku wystąpienia depresji oddechowej należy rozpocząć 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 po podaniu produktu obserwowano następujące reakcje:

Koty: Może być obserwowana depresja oddechowa. Obserwowano łagodne reakcje pobudzenia: oblizywanie warg, wokalizację, oddawanie moczu, kału, rozszerzenie źrenic, hipertermię i biegunkę. Zgłaszano występowanie hiperalgezji. Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

Psy: Może być obserwowana depresja oddechowa i bradykardia. Zaobserwowano łagodne reakcje: dyszenie, oblizywanie warg, ślinienie się, wokalizację, nieregularny oddech, hipotermię, nieruchome spojrzenie i drżenie ciała. W ciągu pierwszej godziny po podaniu może być sporadycznie obserwowane oddawanie moczu i kału. Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Metadon przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały działania niepożądane na reprodukcję.

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone w badaniach na docelowych gatunkach zwierząt. Nie zaleca się stosowania produktu w czasie ciąży lub laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z neuroleptykami, patrz punkt 4.9.

Metadon może nasilać działanie leków przeciwbólowych, inhibitorów ośrodkowego układu nerwowego i substancji powodujących depresję oddechową. Jednoczesne lub następujące po sobie stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego zawierającego buprenorfinę może prowadzić do braku skuteczności.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Przed podaniem należy dokładnie określić masę ciała.

Analghezja

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

Koty: 0,3 do 0,6 mg metadonu chlorowodorek na kg masy ciała, domięśniowo (*i.m.*) (co odpowiada 0,03 do 0,06 ml/kg)

W celu zapewnienia dokładnego dawkowania u kotów należy stosować odpowiednio skalibrowaną strzykawkę do podawania produktu.

Indywidualna reakcja na metadon jest zróżnicowana i zależy częściowo od dawkowania, wieku pacjenta, osobniczych różnic w zakresie wrażliwości na ból, a także ogólnej kondycji, dlatego optymalny schemat dawkowania należy ustalać indywidualnie.

U psów początek działania występuje po 1 godzinie po podaniu podskórnym, około 15 minut po wstrzyknięciu domięśniowym i w ciągu 10 minut po wstrzyknięciu dożylnym. Długość działania wynosi około 4 godzin po podaniu domięśniowym lub dożylnym.

U kotów po podaniu domięśniowym początek działania występuje po 15 minutach, a długość działania wynosi średnio 4 godziny.

Zwierzę należy regularnie badać w celu oceny, czy wymagana jest dodatkowa analgezja.

Premedykacja i (lub) neuroleptanalgezja

Psy:

Metadonu chlorowodorek 0,5-1 mg/kg masy ciała, *i.v.*, *s.c.* lub *i.m.* (co odpowiada 0,05-0,1 ml/kg)

Przykłady stosowania skojarzonego:

- Metadonu chlorowodorek 0,5 mg/kg masy ciała, *i.v.* (co odpowiada 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. (co odpowiada 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. (co odpowiada 0,05-0,1 ml/kg) + α_2 -agonista (np. ksylazyna lub medetomidyna).
Indukcja propofolem, podtrzymanie izofluranem w tlenie w skojarzeniu z fentanylem lub protokół znieczulenia całkowicie dożylnego (ang. *total intravenous anaesthesia*, TIVA): podtrzymanie za pomocą propofolu w skojarzeniu z fentanylem.

Protokół TIVA: indukcja propofolem do skutku. Podtrzymanie propofolem lub remifentanylem. Zgodność fizyko-chemiczna została określona jedynie dla rozcieńczenia w proporcjach 1:5 z następującymi roztworami do infuzji: sodu chlorek 0,9%, roztwór Ringera, roztwór Ringera z mleczanami i glukoza 5%.

Koty:

- Metadonu chlorowodorek 0,3-0,6 mg/kg masy ciała, i.m. (co odpowiada 0,03-0,06 ml/kg)
 - Indukcja za pomocą benzodiazepiny (np. midazolam) i leku do znieczulenia dysocjacyjnego (np. ketamina).
 - Z lekiem trankwilizującym (np. acepromazyna) i NLPZ (meloksykam) lub lekiem uspokajającym (np. α_2 -agonista).
 - Indukcja propofolem, podtrzymanie za pomocą izofluranu z tlenem.

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

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi produktami można stosować mniejsze dawki.

W celu bezpiecznego stosowania z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi należy zapoznać się z odpowiednim piśmiennictwem dotyczącym produktów.

Korka nie należy przekłuwać więcej niż 20 razy.

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

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

Koty: W przypadku przedawkowania (>2 mg/kg) można zaobserwować następujące objawy: nasilone ślinienie się, pobudzenie, porażenie tylnych kończyn i utrata odruchu prostującego. U niektórych kotów odnotowano również napady drgawkowe, konwulsje i niedotlenienie. Dawka 4 mg/kg może być śmiertelna dla kotów. Opisano występowanie depresji oddechowej.

Psy: Opisano występowanie depresji oddechowej.

Działanie metadonu może być antagonizowane przez nalokson. Nalokson należy podawać do skutku. Zaleca się dawkę początkową 0,1 mg/kg dożylnie.

4.11 Okres(-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne difenylopropyloaminy

Kod ATCvet: QN02AC90

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Metadon nie jest strukturalnie powiązany z innymi lekami przeciwbólowymi, pochodnymi opium i występuje w postaci mieszaniny racemicznej. Każdy enancjomer ma inny mechanizm działania; d-izomer jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA i hamuje zwrotny wychwyty norepinefryny; l-izomer jest agonistą receptora μ -opiodowego.

Wyróżnia się dwa podtypy: μ_1 i μ_2 . Uważa się, że działanie przeciwbólowe metadonu jest pośredniczone zarówno przez podtyp μ_1 , jak i μ_2 , przy czym podtyp μ_2 wydaje się pośredniczyć w depresji oddechowej i hamowaniu perystaltyki przewodu pokarmowego. Podtyp μ_1 wywołuje analgezję typu nadrdzeniowego, a receptory μ_2 wywołują analgezję typu rdzeniowego.

Metadon ma zdolność wywoływania głębokiej analgezji. Można go również stosować do premedykacji oraz do wspomagania wywołania sedacji w skojarzeniu 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 prowadzić do wystąpienia drgawek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U psów, po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 0,3-0,5 mg/kg, metadon wchłania się bardzo szybko (T_{max} 5-15 min). T_{max} ma tendencję do wydłużania przy większych dawkach, co wskazuje, że zwiększenie dawki prowadzi to wydłużenia fazy wchłaniania. Wielkość i stopień ekspozycji ogólnoustrojowej na metadon u psów po podaniu domięśniowym wydaje się charakteryzować kinetyką niezależną od dawki (liniową). Biodostępność jest wysoka i wynosi 65,4-100% ze średnią wartością szacunkową wynoszącą 90%. Po podaniu podskórnym 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}) wynosiła odpowiednio 4,84 u samców i 6,11 l/kg u samic. Końcowy okres półtrwania wynosi 0,9-2,2 godzin po podaniu domięśniowym i jest niezależny od dawki i płci. Końcowy okres półtrwania może być nieznacznie dłuższy po podaniu dożylnym. Końcowy okres półtrwania wynosi 6,4-15 godzin po podaniu podskórnym. Całkowity klirens osocza (CL) metadonu po podaniu dożylnym jest wysoki i wynosi 2,92-3,56 l/godz./kg lub ok. 70%-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 występują po 20 minutach), jednak po nieumyślnym podaniu podskórnym (lub w inny słabo unaczyniony obszar) wchłanianie będzie wolniejsze. Końcowy okres półtrwania wynosi 6-15 godzin. Klirens jest od średniego do niskiego ze średnią wartością (sd) wynoszącą 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadon w znacznym stopniu wiąże się z białkami (60% do 90%). Opioidy są słabymi zasadami o charakterze lipofilnym. Te właściwości fizyko-chemiczne sprzyjają kumulacji wewnątrzkomórkowej. W rezultacie opioidy mają dużą objętość dystrybucji, która znacznie przekracza całkowitą objętość wody w organizmie. Niewielka ilość podanej dawki (3%-4% u psów) jest wydalana w niezmięnionej postaci z moczem, pozostała część jest metabolizowana w wątrobie i 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 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innym produktem leczniczym weterynaryjnym z wyjątkiem roztworów do infuzji wymienionych w punkcie 4.9.
Produkt nie jest zgodny z płynami do wstrzykiwań zawierającymi meloksykam lub jakimkolwiek innym roztworem niewodnym.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.
Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: Wykazano, że rozcieńczony roztwór jest stabilny chemicznie i fizycznie przez 24 godziny w temperaturze 25 °C, przy ochronie przed światłem.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego weterynaryjnego.
Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Przezroczysta fiołka szklana z szarym, powlekanym korkiem z gumy chlorobutyłowej i kapslem aluminiowym typu pull off lub kapslem aluminium/plastik typu flip off.

Wielkość opakowania: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml.
Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego 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

Richter Pharma AG
Feldgasse 19
4600 Wels
Austria

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

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