

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Comfortan 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats (AT, BE, BG, HR, DK, DE, IE, LU, NL, SI, UK(NI))

Semfortan 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats (ES, IT, PT)

Semfortan vet 10 mg/ml solution for injection for dogs and cats (FI, NO, SE)

Comfortan solution for injection for dogs and cats (FR)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Metadon 8,9 mg

Co odpowiada metadonu chlorowodoru 10,0 mg

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	0,2 mg
Sodu chlorek	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Kwas solny (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Klarowny roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

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 niewydolnością wątroby i nerek.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Ze względu na zmienną indywidualną reakcją 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 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.

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.

Jako że metadon jest metabolizowany w wątrobie, jego intensywność oraz czas działania mogą być zaburzone u zwierząt z upośledzoną funkcją tego narządu. W przypadkach 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 tygodni oraz u kotów, 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 weterynaryjnego produktu leczniczego.

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 kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym należy używać nieprzepuszczalnych rękawic, unikać kontaktu ze skórą, oczami i ustami. W przypadkach 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 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

Koty¹:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa Pobudzenie ² : oblizywanie warg, wokalizacja, oddawanie moczu, kału, rozszerzenie źrenic, hipertermia, biegunka Wzmoczone odczuwanie bólu
---	---

¹ Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

² Łagodne.

Psy¹:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa Bradykardia Pobudzenie ² : dyszenie, oblizywanie warg, ślinienie się, wokalizacja, nieregularny oddech, hipotermia, nieruchome spojrzenie, drżenia ciała, oddawanie moczu ³ i defekacja ³
---	---

¹ Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

² Łagodne.

³ Okazjonalne, w 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:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Metadon przenika przez łożysko. Nie zaleca się stosowania w czasie ciąży i laktacji.

Płodność:

Badania przeprowadzone na zwierzętach laboratoryjnych wykazały niekorzystne działanie na reprodukcję.

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 weterynaryjnego produktu leczniczego.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Aby zapewnić dokładność dawkowania, należy dokładnie określić masę ciała, a do podania weterynaryjnego produktu leczniczego należy użyć odpowiednio skalibrowanej strzykawki.

Znieczulenie:

Psy: 0,5 do 1 mg metadonu chlorowodorku na kilogram masy ciała, podskórnice (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 chlorowodorku na kilogram masy ciała, domięśniowo (i.m.) (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 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 neuroleptanalgezia:

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 z tlenem, w połączeniu z fentanylem lub całkowite znieczulenie dożylne, 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 trankwilizierami (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 weterynaryjnymi produktami leczniczymi, mogą zostać użyte niższe dawki.

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

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 przypadkach 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.

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, 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.

4.3 Dane 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.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi, 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.

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.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

5.4 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 chlorobutyłowej typu I, zabezpieczony aluminiowym kapslem.

Jedna fiołka w pudełku tekturowym.

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

Eurovet Animal Health B.V.

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

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31/03/2017

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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>).