

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

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(NI))

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

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 (E 218)	1,0 mg
Propylu parahydroksybenzoesan	0,2 mg
Sodu chlorek	
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)	
Kwas solny (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Roztwór przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy i koty.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

- Analgezja.
- Premedykacja do znieczulenia ogólnego lub neuroleptanalgezja w skojarzeniu z lekiem 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Ze względu na zmienną indywidualną reakcję na metadon, zwierzęta należy regularnie monitorować w celu zapewnienia wystarczającej skuteczności podczas pożądanego czasu działania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego 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.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków 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 weterynaryjnego produktu leczniczego 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 weterynaryjnego produktu leczniczego 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 do ryzyka wynikającego ze stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Metadon może powodować depresję oddechową po rozlaniu się na powierzchnię skóry lub po przypadkowej samoiniekcji. Podczas stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego należy unikać kontaktu ze skórą, oczami i ustami oraz nosić nieprzepuszczalne rękawice. W przypadku rozlania się weterynaryjnego produktu leczniczego na powierzchnię skóry lub dostaniu się weterynaryjnego produktu leczniczego do oczu należy natychmiast splukać 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 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 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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Koty:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa Oblizywanie warg ¹ , mimowolne oddawanie kału ¹ , biegunka ¹ Pobudzenie ¹ , wokalizacja ¹ Mimowolne oddawanie moczu ¹ Rozszerzenie źrenic ¹ , nadwrażliwość na ból Hipertermia ¹
---	---

Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

¹Łagodne

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Depresja oddechowa, dyszenie ¹ , nieregularny oddech ¹ Bradykardia Oblizywanie warg ¹ , nadmierne ślinienie się ¹ , mimowolne oddawanie kału ² Wokalizacja ¹ Hipotermia ¹ Mimowolne oddawanie moczu ² Drżenie ciała ¹ , nieruchome spojrzenie ¹
---	--

Wszystkie reakcje miały charakter przejściowy.

¹Łagodne.

²Sporadycznie w ciągu pierwszej godziny po podaniu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przestać za pośrednictwem lekarza weterynarii do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela lub do właściwych organów krajowych 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 podczas ciąży i laktacji nie zostało określone. Metadon przenika przez łożysko.

Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały dowody działań niepożądanych na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego w czasie ciąży lub laktacji.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z neuroleptykami, patrz punkt 3.9.

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.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Psy: podanie dożylnie, domięśniowe lub podskórne

Koty: podanie domięśniowe

Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie, należy jak najdokładniej określić masę ciała zwierzęcia.

Analgezja

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 weterynaryjnego produktu leczniczego.

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 weterynaryjnymi produktami leczniczymi można stosować mniejsze dawki.

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

Korka nie należy przekłuwać więcej niż 20 razy.

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

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

Koty: W przypadku przedawkowania (>2 mg/kg) można zaobserwować następujące objawy: nasiloné 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.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych 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 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 wychwyt norepinefryny; l-izomer jest agonistą receptora μ -opiodowego.

Wyróżnia się dwa podtypy: μ_1 i μ_2 . Uważa się, że działanie przeciwbólne 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.

4.3 Dane 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) weterynaryjnego produktu leczniczego 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.

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 nie jest zgodny z płynami do wstrzykiwań zawierającymi meloksykam lub jakimkolwiek innym roztworem niewodnym.

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: 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.

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania weterynaryjnego produktu leczniczego.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Przezroczysta fiolka szklana z szarym, powlekanym korkiem z gumy chlorobutylowej i kapsłem aluminiowym typu pull off lub kapsłem 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.

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

VetViva Richter GmbH

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

3106/21

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25/06/2021

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2025

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>).