

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Insistor 10 mg/ml soluție injectabilă pentru câini și pisici

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține:

Substanțe active:

Clorhidrat de metadonă	10 mg
(echivalent cu metadonă 8,9 mg)	

Excipienți:

Parahidroxibenzoat de metil (E218)	1,0 mg
Parahidroxibenzoat de propil	0,2 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, transparentă până la ușor gălbuie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Câini și pisici.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

- Analgezie.
- Premedicație pentru anestezie generală sau neuroleptanalgezie în asociere cu un medicament neuroleptic.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Nu se utilizează la animale cu insuficiență respiratorie avansată.

Nu se utilizează la animale cu disfuncție hepatică și renală severă.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Ținând cont de variabilitatea răspunsului individual la metadonă, animalele trebuie monitorizate cu regularitate pentru a se asigura eficacitatea suficientă pe durata dorită a acțiunii medicamentoase.

Utilizarea produsului trebuie să fie precedată de o examinare medicală riguroasă.

La pisici, dilatarea pupilelor se poate observa chiar și la mult timp de la dispariția efectului analgezic.

Prin urmare, nu constituie un parametru adecvat pentru evaluarea eficacității clinice a dozei administrate.

Este posibil ca ogarii să necesite doze mai mari decât alte rase pentru a atinge concentrații plasmatice eficiente.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Ocazional, metadona poate cauza depresie respiratorie și, la fel ca în cazul altor medicamente opioide, este necesară precauție atunci când se tratează animale cu funcție respiratorie afectată, sau animale cărora li se administrează medicamente care pot cauza depresie respiratorie. Pentru a asigura utilizarea produsului în condiții de siguranță, animalele tratate trebuie monitorizate cu regularitate, incluzând examinarea frecvenței cardiace și a frecvenței respiratorii.

Întrucât metadona este metabolizată la nivel hepatic, intensitatea și durata efectului acesteia pot fi afectate la animalele cu tulburări ale funcției hepatice.

În caz de disfuncție renală, cardiacă sau hepatică sau de șoc, este posibil ca utilizarea produsului să prezinte un risc crescut.

Siguranța metadonei nu a fost demonstrată la câini cu vârsta mai mică de 8 săptămâni și la pisici cu vârsta mai mică de 5 luni.

Efectul unui opioid asupra traumatismelor craniene depinde de tipul și severitatea traumei și de suportul respirator furnizat.

Siguranța nu a fost pe deplin evaluată în cazul pisicilor în stare clinică compromisă. Din cauza riscului de excitare, este necesară prudență în cazul administrării repetate la pisici.

Raportul beneficiu /risc în ce privește utilizarea produsului trebuie stabilit de medicul veterinar responsabil.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Metadona poate cauza depresie respiratorie în urma vărsării pe piele sau a auto-injecției accidentale. Trebuie să se evite contactul cu pielea, ochii și gura și să se poarte mănuși impermeabile atunci când se manipulează produsul. În caz de vărsare pe piele sau de stropire în ochi, zonele afectate trebuie clătite imediat cu apă din abundență. Scoateți îmbrăcămintea contaminată.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la metadonă trebuie să evite contactul cu produsul medicinal veterinar. Metadona poate cauza decese neonatale. Se recomandă ca produsul să nu fie manipulat de femeile însărcinate.

În caz de auto-injecție accidentală, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta, însă NU CONDUCEȚI vehicule, deoarece se poate produce sedarea.

RECOMANDĂRI PENTRU MEDICI: Metadona este un opioid a cărui toxicitate poate cauza efecte clinice, inclusiv depresie respiratorie sau apnee, sedare, hipotensiune arterială și comă. La producerea depresiei respiratorii trebuie inițiată ventilația controlată. Se recomandă administrarea antagonistului opioizilor naloxonă, pentru contracararea simptomelor.

4.6. Reacții adverse (frecvență și gravitate)

În cazuri foarte frecvente, după administrarea produsului au fost observate următoarele reacții:

Pisici: Poate apărea depresie respiratorie. Au fost observate reacții ușoare de excitare: lingerea buzelor, emiteri sonore, urinare, defecare, midriază, hipertermie și diaree. S-a raportat hiperalgie. Toate reacțiile au fost tranzitorii.

Câini: Pot apărea depresie respiratorie și bradicardie. Au fost observate unele reacții adverse ușoare: respirație sacadată, lingerea buzelor, salivăție, emiteri sonore, respirație neregulată, hipotermie, privire fixă și tremor corporal. Ocazional, în cursul primei ore după administrare se pot observa reacții ca urinarea și defecarea. Toate reacțiile au fost tranzitorii.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7. Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Metadona traversează bariera feto-placentară.

Studiile la animale de laborator au indicat efecte adverse asupra funcției de reproducere.

Siguranța produsului în timpul gestației și lactației nu a fost evaluată la speciile țintă. Nu se recomandă utilizarea produsului în timpul gestației și lactației.

4.8. Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

În ce privește utilizarea concomitentă cu neuroleptice, consultați secțiunea 4.9.

Metadona poate intensifica acțiunea analgezicelor, a inhibitorilor sistemului nervos central și a substanțelor care cauzează depresie respiratorie. Utilizarea concomitentă sau ulterioară a produsului medical veterinar cu buprenorfină poate determina lipsa de eficacitate.

4.9. Cantități de administrat și calea de administrare

Înainte de administrare, trebuie stabilită cu precizie greutatea corporală.

Analgezie

Câini: 0,5 - 1 mg de clorhidrat de metadonă per kg greutate corporală, cu administrare s.c., i.m. sau i.v. (echivalând cu 0,05 - 0,1 ml/kg)

Pisici: 0,3 - 0,6 mg de clorhidrat de metadonă per kg greutate corporală, cu administrare i.m. (echivalând cu 0,03 - 0,06 ml/kg)

Pentru a se asigura acuratețea dozării la pisici, pentru administrarea produsului trebuie să se utilizeze o seringă calibrată corespunzător.

Deoarece răspunsul individual la metadonă este variabil și depinde parțial de dozaj, de vârsta pacientului, de diferențele individuale în ce privește sensibilitatea la durere și de starea generală, regimul optim de doze trebuie să se bazeze pe caracteristicile individuale.

La câini, perioada de inducție este de 1 oră de la administrarea subcutanată, de aproximativ 15 minute de la injectarea intramusculară și de cel mult 10 minute de la injectarea intravenoasă. Durata efectului este de aproximativ 4 ore de la administrarea intramusculară sau intravenoasă.

La pisici, după administrarea intramusculară, perioada de inducție este de 15 minute, iar durata efectului este în medie de 4 ore.

Animalul trebuie examinat cu regularitate pentru a se evalua dacă este necesară analgezie suplimentară ulterioară.

Premedicație și/sau neuroleptanalgezie

Câini:

Clorhidrat de metadonă 0,5 - 1 mg/kg greutate corporală, cu administrare i.v., s.c. sau i.m. (echivalând cu 0,05 - 0,1 ml/kg)

Exemple de combinații:

- Clorhidrat de metadonă 0,5 mg/kg greutate corporală, i.v. (echivalând cu 0,05 ml/kg) + de exemplu midazolam sau diazepam.
Inducere cu propofol, întreținere cu izofluran în oxigen.
- Clorhidrat de metadonă 0,5 mg/kg greutate corporală, i.v. (echivalând cu 0,05 ml/kg) + de exemplu acepromazină.
Inducere cu tiopentonă sau propofol până la producerea efectului, întreținere cu izofluran în oxigen, sau inducere cu diazepam și ketamină.
- Clorhidrat de metadonă 0,5 - 1,0 mg/kg greutate corporală, i.v. sau i.m. (echivalând cu 0,05 - 0,1 ml/kg) + α_2 -agonist (de exemplu xilazină sau medetomidină).
Inducere cu propofol, întreținere cu izofluran în oxigen în combinație cu fentanil sau protocol de anestezie totală intravenoasă (TIVA): întreținere cu propofol în combinație cu fentanil.

Protocol TIVA: inducere cu propofol, până la producerea efectului. Întreținere cu propofol și remifentanil.

Compatibilitatea chimico-fizică a fost demonstrată doar pentru diluări în raport de 1:5 cu următoarele soluții perfuzabile: clorură de sodiu 0,9%, soluție Ringer, soluție Ringer lactat și glucoză 5%.

Pisici:

- Clorhidrat de metadonă 0,3 - 0,6 mg/kg greutate corporală, cu administrare i.m. (echivalând cu 0,03 - 0,06 ml/kg)
 - Inducere cu benzodiazepină (de exemplu midazolam) și cu un anesteziec disociativ (de exemplu ketamină).
 - Cu un tranchilizant (de exemplu acepromazină) și un AINS (meloxicam) sau un sedativ (de exemplu un α_2 -agonist).
 - Inducere cu propofol, întreținere cu izofluran în oxigen.

Dozele depind de gradul dorit de analgezie și sedare, de durata efectului care se dorește și de utilizarea concomitentă a altor analgezice și anestezice.

În combinație cu alte produse se pot administra doze mai mici.

Pentru utilizarea în condiții de siguranță în asociere cu alte produse medicinale veterinare, trebuie să se consulte literatura de specialitate relevantă.

Dopul nu trebuie să fie perforat mai mult de 20 de ori.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

Supradozarea cu doze de 1,5 ori mai mari a avut efectele descrise în secțiunea 4.6.

Pisici: În caz de supradozare (> 2 mg/kg), se pot observa următoarele semne: hipersalivație, excitare, paraplegie și pierderea reflexului de redresare. La unele pisici s-au înregistrat, de asemenea, crize convulsive, convulsii și hipoxie. O doză de 4 mg/kg ar putea fi letală pentru pisici. Au fost descrise situații de depresie respiratorie.

Câini: Au fost descrise situații de depresie respiratorie.

Metadona poate fi antagonizată de naloxonă. Trebuie administrată naloxonă până la producerea efectului. Se recomandă o doză inițială de 0,1 mg/kg, administrată intravenos.

4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Derivați de difenilpropilamină

Codul veterinar ATC: QN02AC90

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Metadona nu este înrudită din punct de vedere structural cu alte analgezice derivate din opiu și există ca amestec racemic. Fiecare enantiomer are un mecanism de acțiune separat; izomerul-d antagonizează necompetitiv receptorul NMDA și inhibă recaptarea norepinefrinei; izomerul-l este un agonist al receptorului μ -opioid.

Există două subtipuri, μ_1 și μ_2 . Se consideră că efectele analgezice ale metadonei sunt mediate de ambele subtipuri μ_1 și μ_2 , în timp ce subtipul μ_2 pare să medieze deprimarea respiratorie și inhibarea motilității gastrointestinale. Subtipul μ_1 determină analgezie supraspinală, iar receptorii de tip μ_2 determină analgezie spinală.

Metadona are capacitatea de a provoca analgezie profundă. Poate fi utilizată și pentru premedicație și poate contribui la inducerea sedării în combinație cu tranchilizante sau sedative. Durata efectelor poate

varia între 1,5 și 6,5 ore. Opioidele cauzează deprimare respiratorie dependentă de doză. Dozele foarte mari pot provoca convulsii.

5.2 Particularități farmacocinetice

La câini, după injectarea intramusculară a unei doze de 0,3 - 0,5 mg/kg, metadona este absorbită foarte rapid (T_{max} 5 – 15 minute). T_{max} tinde să se atingă mai târziu la doze mai mari, indicând faptul că o creștere a dozei tinde să prelungească faza de absorbție. La câine, în urma administrării intramusculare, rata și gradul expunerii sistemice la metadonă par să fie caracterizate de o cinetică independentă de doză (liniară). Biodisponibilitatea este ridicată și este cuprinsă între 65,4 și 100%, cu o estimare medie de 90%. După administrarea subcutanată a unei doze de 0,4 mg/kg, metadona este absorbită mai lent (T_{max} 15 – 140 minute), iar biodisponibilitatea este de $79 \pm 22\%$.

La câini, volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) a fost 4,84 la masculi și, respectiv, 6,11 l/kg la femele. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică este cuprins între 0,9 și 2,2 ore de la administrarea intramusculară, și nu depinde de doză și sex. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică poate fi puțin mai lung în urma administrării intravenoase. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică este cuprins între 6,4 și 15 ore de la administrarea subcutanată. Valoarea clearance-ului plasmatic total (CL) al metadonei după administrarea intravenoasă este ridicată, 2,92 - 3,56 l/h/kg sau circa 70% - 85% din debitul cardiac la câine (4,18 l/h/kg).

La pisici, metadona este de asemenea absorbită rapid în urma injectării intramusculare (valorile maxime sunt atinse după 20 minute); cu toate acestea, dacă produsul se administrează accidental subcutanat (sau în altă zonă slab vascularizată), absorbția va fi mai lentă. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică este cuprins între 6 și 15 ore. Clearance-ul este mediu spre scăzut, cu o valoare medie (ds) de 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Metadona se leagă în proporție mare de proteine (60%-90%). Opioidele sunt baze slabe și lipofile. Aceste proprietăți fizico-chimice favorizează acumularea intracelulară. Prin urmare, opioidele au un volum de distribuție mare, care depășește în mare măsură volumul total al apei în organism. O cantitate mică (3%-4% la câine) din doza administrată este excretată sub formă nemodificată în urină; restul este metabolizat la nivel hepatic și ulterior excretat.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil (E 218)
Parahidroxibenzoat de propil
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

Nu trebuie amestecat cu alte produse medicinale veterinare, cu excepția soluțiilor perfuzabile indicate în secțiunea 4.9.

Acest produs este incompatibil cu lichide injectabile care conțin meloxicam, sau orice altă soluție neapoasă.

6.3. Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

Perioada de valabilitate după diluare conform indicațiilor: stabilitatea chimică și fizică a produselor diluate a fost demonstrată pentru 24 ore la 25 °C, protejate de lumină. Din punct de vedere microbiologic, produsele diluate trebuie utilizate imediat.

6.4. Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a se proteja de lumină.

6.5. Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon din sticlă transparentă, acoperit cu dop gri din cauciuc clorobutilic și capac de aluminiu detașabil sau capac de aluminiu/plastic de tip flip off.

Mărimea ambalajului: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml.
Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Austria

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

230027

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18.02.2021
Data ultimei reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

02.2023

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE