

SYNTHADON 10 mg/ml, oplossing voor injectie voor honden en katten

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Synthadon 10 mg/ml, oplossing voor injectie voor honden en katten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Methadon hydrochloride	10 mg
Overeenkomend met methadon	8,9 mg

Hulpstoffen:

Methylparahydroxybenzoaat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoaat	0,2 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

- Analgesie bij honden en katten.
- Premedicatie voor algehele anesthesie of neuroleptanalgesie bij honden en katten in combinatie met een neurolepticum.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.
Niet gebruiken bij dieren met een gevorderde respiratoir falen.
Niet gebruiken bij dieren met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Gezien de variatie in individuele reactie op methadon, dienen de dieren regelmatig gecontroleerd te worden om voldoende effectiviteit van het geneesmiddel voor de gewenste duur te garanderen. Het gebruik van het product moet door een grondig klinisch onderzoek worden voorafgegaan. Bij katten wordt pupildilatatie nog waargenomen lange tijd nadat het analgetisch effect is verdwenen. Dit is daarom geen goede parameter ter beoordeling van de klinische werkzaamheid van de toegediende dosis. Greyhounds kunnen hogere doseringen nodig hebben dan andere rassen om een efficiënt plasmaniveau te bereiken.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

4.5.1 Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Methadon kan soms ademhalingsdepressie veroorzaken; net als bij andere opioïde geneesmiddelen moet de nodige zorg in acht worden genomen bij het behandelen van dieren met een verstoorde ademhalingsfunctie of dieren die geneesmiddelen toegediend krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken. Om veilig gebruik van het product te verzekeren moeten behandelde dieren regelmatig worden gecontroleerd, met o.a. een onderzoek van de hartslag- en ademfrequentie.

Aangezien methadon door de lever wordt gemetaboliseerd, kan dat gevolgen hebben voor de intensiteit en werkingsduur ervan bij dieren met een verstoorde leverfunctie. Een renale, cardiale of hepatische disfunctie of shock kan tot een groter risico leiden bij het gebruik van het product. De veiligheid van methadon is niet bewezen bij honden jonger dan 8 weken en katten jonger dan 5 maanden.

De werking van een opioïde bij hoofdletsels is afhankelijk van het soort letsel, de ernst ervan en de gebruikte ademhalingsondersteuning. De veiligheid is niet volledig geëvalueerd bij klinisch zieke katten. Vanwege het risico op excitatie dient men bij katten voorzichtig te zijn met herhaalde toediening. Gebruik van het product moet bepaald worden overeenkomstig de baten/risicobeoordeling van de behandelend dierenarts.

4.5.2 Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Methadon kan ademhalingsdepressie veroorzaken in geval van huidcontact of accidentele zelfinjectie. Vermijd contact met de huid, ogen en mond en draag ondoordringbare handschoenen bij het hanteren van dit product. In geval van huidcontact of spatten in de ogen, onmiddellijk en overvloedig uitspoelen met water. Verontreinigde kleding uittrekken. Personen met een bekende overgevoeligheid voor methadon moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Methadon kan doodgeboorte veroorzaken. Zwangere vrouwen wordt geadviseerd dit diergeneesmiddel niet te hanteren. In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond, maar **BESTUUR GEEN VOERTUIG** aangezien sedatie kan optreden.

ADVIES VOOR ARTSEN: methadon is een opioïde met een toxiciteit die klinische effecten kan veroorzaken zoals ademhalingsdepressie of apnoe, sedatie, hypotensie en coma. In geval van ademhalingsdepressie dient gecontroleerde beademing plaats te vinden. De toediening van de opiaatantagonist naloxon wordt aanbevolen om de symptomen op te heffen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Katten: ademhalingsdepressie kan worden waargenomen. Milde reacties van excitatie zijn waargenomen: liplikken, vocalisatie, urineren, defecatie, mydriasis, hyperthermie en diarree. Hyperalgesie is ook gerapporteerd. Alle reacties waren van tijdelijke aard.

Honden: ademhalingsdepressie kan worden waargenomen. Milde reacties die werden waargenomen zijn: hijgen, liplikken, speeksel, vocalisatie, onregelmatige ademhaling, hypothermie, starende blik en lichaamstremoren. Binnen het eerste uur na de toediening kan soms urineren en defecatie worden waargenomen. Alle reacties waren van tijdelijke aard.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Methadon diffundeert door de placenta. Uit studies met laboratoriumdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op negatieve effecten op de reproductie. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij de doeldiersoorten tijdens de dracht en lactatie. Gebruik van het product wordt afgeraden tijdens de dracht.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor gelijktijdig gebruik met neuroleptica: zie rubriek 4.9.

Methadon kan de werking versterken van analgetica, middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken en stoffen die ademhalingsdepressie veroorzaken. Het gebruik van het diergeneesmiddel gelijktijdig met of na buprenorfine kan een gebrek aan werkzaamheid veroorzaken.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Analgesie

Honden: 0,5 tot 1 mg methadonhydrochloride per kg lichaamsgewicht, subcutaan, intramusculair of intraveneus (overeenkomend met 0,05 tot 0,1 ml/kg)

Katten: 0,3 tot 0,6 mg methadonhydrochloride per kg lichaamsgewicht, intramusculair (dit komt overeen met 0,03 tot 0,06 ml/kg).

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald en dient een injectiespuit met geschikte maatverdeling te worden gebruikt om het product toe te dienen.

Aangezien de individuele reactie op methadon kan variëren en deels afhangt van de dosering, de leeftijd van de patiënt, individuele verschillen in pijngevoeligheid en de algemene conditie, moet het optimale doseerregime individueel worden bepaald. Bij honden begint het middel te werken 1 uur na subcutane toediening, ongeveer 15 minuten na intramusculaire injectie en binnen 10 minuten na intraveneuze injectie. Na een intramusculaire of intraveneuze toediening houdt de werking ongeveer 4 uur aan. Bij katten begint het middel 15 minuten na toediening te werken en de werking houdt gemiddeld 4 uur aan. Het dier dient regelmatig onderzocht te worden om te bepalen of aanvullende analgesie al dan niet vereist is.

Premedicatie en/of neuroleptanalgesie

Honden:

- Methadon HCl 0,5-1 mg/kg, IV, SC of IM

Combinaties zoals bv.:

- Methadon HCl 0,5 mg/kg, IV + bv. midazolam of diazepam

Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.

- Methadon HCl 0,5 mg/kg + bv. acepromazine

Inductie met thiopental of propofol op effect, onderhoud met isofluraan in zuurstof, of inductie met diazepam en ketamine

- Methadon HCl 0,5 -1,0 mg/kg, IV of IM + α 2-agonist (bv. xylazine of medetomidine)

Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in combinatie met fentanyl of totale intraveneuze anesthesie (TIVA) protocol: onderhoud met propofol in combinatie met fentanyl

TIVA protocol: inductie met propofol, op effect. Onderhoud met propofol en remifentanyl

De chemisch-fysische compatibiliteit is enkel bewezen voor verdunningen van 1:5 met de volgende infuusoplossingen: natrium chloride 0,9%, Ringer-oplossing, en glucose 5%.

Katten:

- Methadon HCl 0,3-0,6 mg/kg, IM

- Inductie met benzodiazepine (bv. midazolam) en dissociativa (bv. ketamine)

- Met een kalmerend middel (bv. acepromazine) en NSAID (meloxicam) of sedativum (bv. α -agonisten)

- Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.

De dosering is afhankelijk van de gewenste graad van analgesie, de gewenste duur van de werking en het gelijktijdig gebruik van andere analgetica en anesthetica.

Bij een gecombineerd gebruik met andere middelen kan een lagere dosering worden gebruikt.

Voor een veilig gebruik met andere farmaceutica wordt naar de relevante productliteratuur verwezen.

De stop dient niet vaker dan 20 keer te worden doorgeprikt.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Een 1,5-voudige overdosering resulteerde in de effecten die in rubriek 4.6 worden beschreven.

Katten: in geval van overdosering (>2 mg/kg) kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: verhoogde salivatie, excitatie, verlamming van achterpoten en verlies van de omkeerreflex. Aanvallen, stuip trekkingen en hypoxie werden bij enkele katten ook waargenomen. Een dosis van 4 mg/kg kan fataal zijn voor katten. Ademhalingsdepressie is beschreven.

Honden: ademhalingsdepressie is beschreven.

Methadon kan worden geantagoniseerd met naloxon. Naloxon moet op effect worden toegediend.

Een aanvangsdosering van 0,1 mg/kg intraveneus wordt aanbevolen.

4.11 Wachttermijn

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Analgetica, Opioiden, Difenylpropylaminederivaten
ATCvet-code: QN02AC52

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Methadon heeft een andere structuur dan andere van opium afgeleide analgetica en is een racemisch mengsel. Elke enantiomeer heeft een apart werkingsmechanisme; de D-isomeer antagoneert op niet-competitieve wijze de NMDA-receptor en inhibeert de heropname van norepinefrine; de L-isomeer is een μ -opioïde receptor-agonist.

Er bestaan twee subtypes $\mu 1$ en $\mu 2$. Zowel de $\mu 1$ als $\mu 2$ subtypes worden verondersteld de analgetische effecten van methadon te mediëren, terwijl het $\mu 2$ subtype de ademhalingsdepressie en de inhibitie van de gastrointestinale motiliteit blijkt te mediëren. Het $\mu 1$ subtype veroorzaakt supraspinale analgesie en de $\mu 2$ receptoren spinale analgesie. Methadon kan een krachtige analgesie teweegbrengen. Het kan ook worden gebruikt voor premedicatie en kan voor sedatie helpen zorgen in combinatie met tranquillizers of sedativa. De werkingsduur kan variëren tussen 1,5 en 6,5 uur. Opioiden brengen een dosisafhankelijke respiratoire depressie teweeg. Een zeer hoge dosering kan convulsies veroorzaken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij honden wordt methadon zeer snel geabsorbeerd (T_{max} 5-15 min) na een intramusculaire injectie van 0,3 - 0,5 mg/kg. De T_{max} is doorgaans later bij hogere doses, wat erop wijst dat een hogere dosis de absorptiefase verlengt. De snelheid en omvang van de systemische blootstelling van honden aan methadon blijkt te worden gekenmerkt door dosis-onafhankelijke (lineaire) kinetiek na intramusculaire toediening. De biologische beschikbaarheid is groot, ca. 65,4 - 100%, met een geschat gemiddelde van 90 %.

Na een subcutane toediening van 0,4 mg/kg wordt methadon langzamer geabsorbeerd (T_{max} 15 – 140 min) en bedraagt de biologische beschikbaarheid $79 \pm 22\%$. Bij honden bedroeg het distributievolume in de steady state fase (V_{ss}) respectievelijk 4,84 en 6,11 L/kg bij mannetjes en vrouwtjes. De terminale halfwaardetijd ligt tussen 0,9 en 2,2 uur na intramusculaire toediening en is niet afhankelijk van de dosis of het geslacht. Na een intraveneuze toediening kan de terminale halfwaardetijd iets langer zijn. Na subcutane toediening ligt de terminale halfwaardetijd tussen 6,4 en 15 uur. De totale plasmaklaring (CL) van methadon na intraveneuze toediening is hoog 2,92 - 3,56 L/u/kg of ca. 70% - 85% van de cardiale plasmaoutput bij honden (4,18 L/u/kg).

Bij katten wordt methadon ook snel opgenomen na een intramusculaire injectie (met een piekwaarde na 20 minuten), maar als het middel onbedoeld subcutaan (of in een ander weinig gevasculariseerd gebied) wordt toegediend wordt het langzamer geabsorbeerd. De terminale halfwaardetijd ligt tussen 6 tot 15 uur. De klaring is modaal tot laag met een gemiddelde (sd) waarde van 9,06 (3,3) ml/kg/min. Methadon wordt sterk aan eiwitten gebonden (60 - 90%). Opioiden zijn lipofiele, zwakke basen. Deze fysicochemische eigenschappen bevorderen de intracellulaire accumulatie. Opioiden hebben dan ook een groot distributievolume, dat het totale lichaamswater ver overtreft. Een kleine hoeveelheid (3 - 4% bij een hond) van de toegediende dosis wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine; de rest wordt gemetaboliseerd in de lever en vervolgens uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Propylparahydroxybenzoaat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (om pH aan te passen)
Zoutzuur (om pH aan te passen)
Water voor injectie

6.2 Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen, behalve met de infuusvloeistoffen vermeld in rubriek 4.9.
Het product is onverenigbaar met injectievloeistoffen die meloxicam of een andere niet waterige oplossing bevatten.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 30 maanden.
Houdbaarheid na eerste opening van de flacon: 28 dagen.
Houdbaarheid na verdunning volgens de instructies: 4 uur, beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Aard verpakking:
Kleurloze glazen (type I) flacon
Teflon gecoate bromobutyl rubberen 20 mm stop
Aluminium 20 mm cap
Verpakkingsgrootte: kartonnen doos met 1 flacon, gevuld met 5, 10, 20, 25, 30 of 50 ml.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V471564

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 17/03/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17/03/2015

Op diergeneeskundig voorschrift