

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Methadon	8,9 mg
equivalent aan methadonhydrochloride	10 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 Doeldiersoorten

Hond en kat.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

- Bestrijding van pijn 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 progressieve respiratoire aandoening.

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 diergeneesmiddel voor de gewenste duur te garanderen. Het gebruik van het diergeneesmiddel moet door een grondig klinisch onderzoek worden voorafgegaan. Bij katten wordt pupildilatatie nog waargenomen lange tijd nadat het pijnstillende 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

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. Met het oog op een veilig gebruik van het diergeneesmiddel moeten behandelde dieren regelmatig worden gecontroleerd, met o.a. een onderzoek van de hartslag- en ademprequentie. 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 diergeneesmiddel. 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. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door de persoon 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 diergeneesmiddel. 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 gevolgen kan hebben 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)

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en)) worden na toediening van het diergeneesmiddel, de volgende reacties gezien:

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

Honden: ademhalingsdepressie en bradychardie kunnen voorkomen. Milde reacties die werden waargenomen zijn: hijgen, liplikken, speekselen, 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 passeert 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 honden tijdens de dracht en lactatie.

Gebruik van het diergeneesmiddel wordt afgeraden tijdens de dracht of lactatie.

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

Vóór toediening dient het lichaamsgewicht nauwkeurig bepaald te worden.

Analgesie

Honden: 0,5 tot 1 mg Methadon HCl per kg lichaamsgewicht, SC, IM of IV (dit komt overeen met 0,05 tot 0,1 ml/kg)

Katten: 0,3 tot 0,6 mg Methadon HCl per kg lichaamsgewicht, IM (dit komt overeen met 0,03 tot 0,06 ml/kg)

Om bij katten een nauwkeurige dosering te verzekeren, dient een injectiespuit met passende schaalverdeling te worden gebruikt om het diergeneesmiddel toe te dienen.

Aangezien de individuele reactie op methadon kan verschillen en deels afhangt van de dosering, de leeftijd van de patiënt, individuele verschillen qua pijngevoeligheid en de algemene conditie, moet het optimale doseerregime individueel worden bepaald. Bij honden begint het diergeneesmiddel 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 diergeneesmiddel 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 lichaamsgewicht, IV, SC of IM (dit komt overeen met 0,05 tot 0,1 ml/kg)

Combinaties zoals bv.:

- Methadon HCl 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, IV (dit komt overeen met 0,05 ml/kg) + bv. midazolam of diazepam.
Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.
- Methadon HCl 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, IV (dit komt overeen met 0,05 ml/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 lichaamsgewicht, IV of IM (dit komt overeen met 0,05 tot 0,1 ml/kg) + α 2-agonist (bv. xylazine of medetomidine).
Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in combinatie met fentanyl of totale intraveneuze anesthesie (TIVA): 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 lichaamsgewicht, IM (dit komt overeen met 0,03 tot 0,06 ml/kg)
 - 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, onderhoudstoediening 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 diergeneesmiddelen wordt naar de relevante productliteratuur verwezen.

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

Een 1,5-voudige overdosering resulteerde in de gevolgen 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, stuiptrekkingen 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 Wachtijd

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Difenylpropylaminederivaten

ATCvet-code: QN02AC90

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Er bestaan twee subtypes: μ_1 en μ_2 . Zowel de μ_1 als μ_2 subtypes worden verondersteld de analgetische effecten van methadon te veroorzaken, terwijl het μ_2 subtype de ademhalingsdepressie en de inhibitie van de gastrointestinale motiliteit blijkt te veroorzaken. Het μ_1 subtype veroorzaakt supraspinale analgesie en de μ_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 duur van de werking 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 opgenomen (T_{\max} 5-15 min) na een intramusculaire injectie van 0,3 - 0,5 mg/kg. De T_{\max} valt 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) kinetica 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 trager opgenomen (T_{\max} 15 - 140 min) en bedraagt de biologische beschikbaarheid $79 \pm 22\%$.

Bij honden bedroeg het distributievolume in de stationaire fase (V_{ss}) respectievelijk 4,84 en 6,11 L/kg bij reuen en teven. 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 diergeneesmiddel onbedoeld subcutaan (of in een ander weinig dooraderd gebied) wordt toegediend wordt het echter langzamer opgenomen. 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 uitgebreid 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 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen, behalve met de infuusvloeistoffen vermeld in rubriek 4.9.

Het diergeneesmiddel is onverenigbaar met injectievloeistoffen die meloxicam of een andere niet waterige oplossing bevatten.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de flacon: 28 dagen.

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunningen is bewezen gedurende 4 uur bij 25°C, buiten invloed van licht. Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de verdunningen onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

- Kleurloze glazen (type I) injectieflacon, gevuld met 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml en 50 ml.
- Chlorobutylrubberen stop met tefloncoating (type I), verzegeld met een aluminium felscapsule.
- 1 injectieflacon in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel.

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

Eurovet Animal Health BV
Handelsweg 25
5531 AE Bladel, Nederland

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

REG NL 107389

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningsverlening: 28 maart 2011
Datum van laatste verlenging: 28 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

29 april 2021

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Dit diergeneesmiddel valt onder Lijst 1 van de Opiumwet.

KANALISATIE
UDD