

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Insistor 10 mg/ml oplossing voor injectie voor honden en katten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat:

Werkzame bestanddelen:

Methadonhydrochloride 10 mg
(overeenkomend met 8,9 mg methadon)

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Methylparahydroxybenzoeaat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoeaat	0,2 mg
Natriumchloride	
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)	
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Hond en kat

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

- Analgesie.
- Premedicatie voor algemene anesthesie of neuroleptanalgesie in combinatie met een neurolepticum.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij dieren met gevorderde ademhalingsinsufficiëntie.

Niet gebruiken bij dieren met ernstige lever- en nierfunctiestoornis.

3.4 Speciale waarschuwingen

Vanwege het verschil in individuele respons op methadon, moeten dieren regelmatig worden gemonitord om te controleren of de werkzaamheid voor de gewenste werkingsduur voldoende is. Gebruik van het diergeneesmiddel moet vooraf worden gegaan door een grondig klinisch onderzoek. Bij katten treedt pupildilatatie op nadat het analgetische effect is verdwenen. Het is daarom geen geschikte parameter om de klinische werkzaamheid van de toegediende dosis te beoordelen.

Greyhounds kunnen een hogere dosis nodig hebben dan andere rassen om een werkzame plasmaspiegel te bereiken.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Methadon kan in enkele gevallen ademhalingsdepressie veroorzaken en, net als bij andere opioïde geneesmiddelen, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van dieren met een verstoorde ademhalingsfunctie, of dieren die geneesmiddelen krijgen die ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken. Voor een veilig gebruik van het diergeneesmiddel moeten behandelde dieren regelmatig worden gemonitord en tevens worden onderzocht op hartslag en ademhalingsfrequentie.

Aangezien methadon door de lever wordt gemetaboliseerd, kan de intensiteit en duur van de werking bij dieren met een leverfunctiestoornis worden beïnvloed.

In geval van een nier-, hart- of leverfunctiestoornis of shock kan het risico van gebruik van het diergeneesmiddel groter zijn.

De veiligheid van methadon is niet aangetoond bij honden jonger dan 8 weken en katten jonger dan 5 maanden.

Het effect van een opioïde op letsel aan de kop hangt af van het type en de ernst van het letsel en de gegeven ademondersteuning.

De veiligheid is niet volledig geëvalueerd bij klinisch zieke katten. Vanwege het risico van excitatie moet herhaalde toediening bij katten voorzichtig worden toegepast.

De baten/risicobeoordeling voor gebruik van het diergeneesmiddel moet door de behandelend dierenarts worden gemaakt.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Methadon kan ademhalingsdepressie veroorzaken na morsen op de huid of accidentele zelfinjectie. Vermijd contact met huid, ogen en mond en draag ondoordringbare handschoenen bij het hanteren van het diergeneesmiddel. In geval van morsen op de huid of spatten in de ogen dient onmiddellijk met ruime hoeveelheden water te worden gespoeld. Verwijder verontreinigende kleding.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor methadon moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Methadon kan doodgeboortes veroorzaken. Zwangere vrouwen worden aangeraden het diergeneesmiddel niet te hanteren.

In het geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond, maar BESTUUR GEEN VOERTUIGEN, aangezien sedatie kan optreden.

Voor de arts: methadon is een opioïde waarvan de toxiciteit klinische effecten kan veroorzaken, waaronder ademhalingsdepressie of apneu, sedatie, hypertensie en coma. Indien er ademhalingsdepressie optreedt, moet gecontroleerde beademing worden gestart. Toediening van de opioïde-antagonist naloxon wordt aangeraden om de symptomen ongedaan te maken.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Kat:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie Liplikken ¹ , Onvrijwillige defecatie ¹ , Diarree ¹ , Opwinding ¹ , Vocalisatie ¹ Urineren ¹ Mydriasis ¹ , Hyperalgesie
--	---

	Hyperthermie ¹
--	---------------------------

Alle reacties waren van tijdelijke aard.

¹Licht

Hond:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie, Hijgen ¹ , Onregelmatige ademhaling ¹ Bradycardie Liplikken ¹ , Hypersalivatie ¹ , Onvrijwillige defecatie ² , Vocalisatie ¹ Hypothermie ¹ Urineren ² Tremor ¹ , Starende blik ¹
--	---

Alle reacties waren van tijdelijke aard.

¹Licht

²Soms binnen het eerste uur na de dosis.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie. Methadon diffundeert door de placenta.

Onderzoek met laboratoriumdieren heeft negatieve effecten op de reproductie aangetoond.

Gebruik van het diergeneesmiddel wordt afgeraden tijdens dracht of lactatie.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Raadpleeg rubriek 3.9 voor gelijktijdig gebruik met neuroleptica.

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

3.9 Toedieningswegen en dosering

Honden: Intraveneus, intramusculair of subcutaan gebruik.

Katten: Intramusculair gebruik.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

Analgesie

Honden: 0,5 tot 1 mg methadon HCl per kg lichaamsgewicht, s.c., i.m. of i.v. (overeenkomend met 0,05 tot 0,1 ml/kg)

Katten: 0,3 tot 0,6 mg methadon HCl per kg lichaamsgewicht, i.m. (overeenkomend met 0,03 tot 0,06 ml/kg)

Voor een nauwkeurige dosering bij katten dient een correct gekalibreerde injectiespuit 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 doseringsschema individueel worden bepaald.

Bij honden begint het diergeneesmiddel 1 uur na subcutane toediening, ongeveer 15 minuten na intramusculaire injectie en binnen 10 minuten na intraveneuze injectie te werken. Na intramusculaire of intraveneuze toediening houdt het effect ongeveer 4 uur aan.

Bij katten begint het diergeneesmiddel 15 minuten na intramusculaire toediening te werken en houdt het effect gemiddeld 4 uur aan.

Het dier dient regelmatig te worden onderzocht om na te gaan of achteraf aanvullende analgesie nodig is.

Premedicatie en/of neuroleptanalgesie

Honden:

Methadon HCl 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht, i.v., s.c. of i.m. (overeenkomend met 0,05 tot 0,1 ml/kg)

Combinaties zoals bijv.:

- Methadon HCl 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, i.v. (overeenkomend met 0,05 ml/kg) + bijv. midazolam of diazepam
Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.
- Methadon HCl 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, i.v. (overeenkomend met 0,05 ml/kg) + bijv. 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, i.v. of i.m. (overeenkomend met 0,05 tot 0,1 ml/kg) + α_2 -agonist (bijv. xylazine of medetomidine).
Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof in combinatie met fentanyl of protocol voor 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: natriumchloride 0,9 %, Ringer-oplossing, Ringerlactaat oplossing en glucose 5 %.

Katten:

- Methadon HCl 0,3 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht, i.m. (overeenkomend met 0,03 tot 0,06 ml/kg)
 - Inductie met benzodiazepine (bijv. midazolam) en dissociativa (bijv. ketamine).
 - Met een tranquillizer (bijv. acepromazine) en NSAID (meloxicam) of sedativum (bijv. α_2 -agonist).
 - Inductie met propofol, onderhoud met isofluraan in zuurstof.

De doseringen zijn afhankelijk van de gewenste mate van analgesie en sedatie, de gewenste duur van het effect en het gelijktijdig gebruik van andere analgetica en anesthetica.

Bij gebruik in combinatie met andere diergeneesmiddelen kan een lagere dosering worden gebruikt. Voor veilig gebruik met andere diergeneesmiddelen moet worden verwezen naar de relevante productliteratuur.

De stop mag niet meer dan 20 keer worden aangeprikt.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

Een 1,5-voudige overdosering leidde tot de effecten die beschreven zijn in rubriek 3.6.

Katten: in geval van overdosering (> 2 mg/kg) kunnen de volgende symptomen worden waargenomen: verhoogde speekselvorming, excitatie, verlamming van achterpoten en verlies van de omkeerreflex.

Aanvallen, convulsie 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 geantagoneerd door naloxon. Naloxon moet op effect worden toegediend. Een intraveneuze startdosering van 0,1 mg/kg wordt aanbevolen.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

3.12 Wachttijden

Niet van toepassing.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QN02AC90

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

De structuur van methadon is niet verwant aan andere van opium afgeleide analgetica en bestaat als een racemisch mengsel. Elke enantiomeer heeft een afzonderlijk werkingsmechanisme; de d-isomeer antagoneert de NMDA-receptor niet-competitief en remt de heropname van norepinefrine; de l-isomeer is een agonist van de μ -opioïdereceptor.

Er zijn twee subtypes μ_1 en μ_2 . Men denkt dat de analgetische effecten van methadon worden gemedieerd door zowel de μ_1 - als μ_2 -subtypes, terwijl het μ_2 -subtype ademhalingsdepressie en remming van de gastro-intestinale motiliteit lijkt te mediëren. Het μ_1 -subtype veroorzaakt supraspinale analgesie en de μ_2 -receptoren veroorzaken spinale analgesie.

Methadon heeft het vermogen om diepe analgesie te veroorzaken. Het middel kan ook worden gebruikt voor premedicatie en kan helpen bij het veroorzaken van sedatie in combinatie met tranquillizers of sedativa. De werkingsduur kan liggen tussen 1,5 en 6,5 uur. Opioïden veroorzaken een dosisafhankelijke ademhalingsdepressie. Zeer hoge doseringen kunnen leiden tot convulsies.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Bij honden wordt methadon erg snel geabsorbeerd ($T_{\max}$ 5-15 min.) na intramusculaire injectie van 0,3 tot 0,5 mg/kg. De $T_{\max}$ is vaak later bij de hogere doseringen, wat erop wijst dat een dosisverhoging vaak leidt tot een verlenging van de absorptiefase. De snelheid en mate van systemische blootstelling aan methadon bij honden lijkt gekenmerkt te worden door dosisonafhankelijke (lineaire) kinetiek na intramusculaire toediening. De biologische beschikbaarheid is hoog en ligt tussen 65,4 en 100 %, met een gemiddelde schatting van 90 %. Na subcutane toediening van 0,4 mg/kg methadon is de absorptie langzamer ($T_{\max}$ 15-140 min.) en de biologische beschikbaarheid 79 ± 22 %.

Het distributievolume bij honden bij steady-state (V_{ss}) was respectievelijk 4,84 en 6,11 l/kg bij reuen en teven. De terminale halfwaardetijd na intramusculaire toediening ligt tussen 0,9 en 2,2 uur en is onafhankelijk van dosis en geslacht. De terminale halfwaardetijd kan na intraveneuze toediening iets hoger zijn. De terminale halfwaardetijd na subcutane toediening ligt tussen 6,4 en 15 uur. De totale plasmaklaring (CL) van methadon na intraveneuze toediening is tussen 2,92 en 3,56 l/h/kg hoog of ca. 70 % tot 85 % van de cardiale plasmaoutput bij honden (4,18 l/h/kg).

Bij katten wordt methadon ook snel geabsorbeerd na intramusculaire injectie (piekwaarden ontstaan na 20 minuten), maar als het diergeneesmiddel onbedoeld subcutaan wordt toegediend (of in een ander slecht gevasculariseerd gebied), is de absorptie langzamer. De terminale halfwaardetijd ligt tussen 6 en 15 uur. De klaring is middelhoog tot laag met een gemiddelde (standaarddeviatie-)waarde van 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon wordt uitgebreid gebonden aan eiwit (60 % tot 90 %). Opioïden zijn lipofiel en zwakke basen. Deze fysiochemische eigenschappen bevorderen intracellulaire accumulatie. Het gevolg is dat opioïden een groot distributievolume hebben dat de totale hoeveelheid lichaamsvocht ruim overschrijdt. Een kleine hoeveelheid (3 % tot 4 % bij de hond) van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden; het restant wordt gemetaboliseerd in de lever en daarna uitgescheiden.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig ander diergeneesmiddel, behalve de infuusoplossingen die vermeld staan in rubriek 3.9.

Het diergeneesmiddel is niet verenigbaar met injectievloeistoffen die meloxicam of andere niet-waterige oplossingen bevatten.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

Houdbaarheid na verdunning volgens instructies: chemische en fysische stabiliteit van de verdunningen is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C, beschermd tegen licht. Vanuit microbiologisch oogpunt moeten de verdunningen onmiddellijk worden gebruikt.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen ten aanzien van de temperatuur. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Doorzichtige glazen injectieflacon met een grijze, gecoate rubberen dop van chlorobutyl en aluminium pull-off dop of aluminium/kunststof flip-off dop.

Verpakkingsgrootten: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml.

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

VetViva Richter GmbH

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V531386

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 21/06/2018

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

16/04/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).