

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
Overeenkomend met methadonhydrochloride	10,0 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Methylparahydroxybenzoesaat (E218)	1,0 mg
Propylparahydroxybenzoesaat	0,2 mg
Natriumchloride	
Natriumhydroxide (om pH aan te passen)	
Zoutzuur (om pH aan te passen)	
Water voor injectie	

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Honden en katten.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

- Bestrijding van pijn bij honden en katten.
- Premedicatie voor algehele anesthesie of neuroleptanalgesie bij honden en katten 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 een progressieve respiratoire aandoening.

Niet gebruiken bij dieren met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis.

3.4 Speciale waarschuwingen

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 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.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

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 gestoorde 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 ademfrequentie.

Aangezien methadon door de lever wordt gemetaboliseerd, kan dat gevolgen hebben voor de intensiteit en werkingsduur ervan bij dieren met een gestoorde 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 gecompromitteerde katten. Vanwege het risico op excitatie dient herhaalde toediening bij katten met voorzichtigheid te worden toegepast. Gebruik van het diergeneesmiddel moet bepaald worden 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 mogen dit diergeneesmiddel niet toedienen.

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.

Voor de arts: methadon is een opioïde met een toxiciteit die klinische gevolgen kan hebben zoals ademhalingsdepressie of apnoe, sedatie, hypotensie en coma. Ingeval van ademhalingsdepressie dient gecontroleerde beademing plaats te vinden. De toediening van de opiaatantagonist naloxon wordt aanbevolen om de symptomen op te heffen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Katten¹:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ademhalingsdepressie Reacties van excitatie ² : liplikken, vocalisatie, urineren, defecatie, mydriasis, hyperthermie en diarree Hyperalgesie
--	---

¹ Alle reacties waren van tijdelijke aard.

² Mild.

Honden¹:

Zeer vaak	Ademhalingsdepressie
-----------	----------------------

(>1 dier/10 behandelde dieren):	Bradycardie Reacties van excitatie ² : hijgen, liplikken, speekselen, vocalisatie, onregelmatige ademhaling, hypothermie, starende blik, lichaamstremoren, urineren ³ en defecatie ³
---------------------------------	--

¹ Alle reacties waren van tijdelijke aard.

² Mild.

³ Incidenteel binnen het eerste uur na toediening.

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 ook 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 bij honden tijdens de dracht en lactatie. Methadon passeert de placenta.

Gebruik wordt afgeraden tijdens de dracht of lactatie.

Vruchtbaarheid:

Uit studies met laboratoriumdieren zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op negatieve effecten op de reproductie.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor gelijktijdig gebruik met neuroleptica: zie rubriek 3.9.

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.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Om de nauwkeurigheid van de dosering te garanderen, moet het lichaamsgewicht nauwkeurig worden gemeten en moet een correct gekalibreerde injectiespuit worden gebruikt om het diergeneesmiddel toe te dienen.

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).

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 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 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 zuurstof, 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's-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_2 -agonisten)
- Inductie met propofol, onderhoudstoediening met isofluraan in zuurstof

De dosering is afhankelijk van de gewenste graad van analgesie en sedatie, 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.

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

Een 1,5-voudige overdosering resulteerde in de gevolgen die in rubriek 3.6 worden beschreven.

Katten: in geval van overdosering (>2 mg/kg) kunnen de volgende tekenen 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 geantagoneerd met naloxon. Naloxon moet op effect worden toegediend. Een aanvangsdosering van 0,1 mg/kg intraveneus 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 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QN02AC90

4.2 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 gastro-intestinale motiliteit blijkt te veroorzaken. Het μ_1 subtype veroorzaakt supra spinale 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. Opioïden brengen een dosisafhankelijke respiratoire depressie teweeg. Een zeer hoge dosering kan convulsies veroorzaken.

4.3 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) kinetika 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 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 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%). Opioïden zijn lipofiele, zwakke basen. Deze fysicochemische eigenschappen bevorderen de intracellulaire accumulatie. Opioïden 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.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met enig andere diergeneesmiddel, behalve met de infuusvloeistoffen vermeld in rubriek 3.9.

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

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 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.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

5.4 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 felsepsule.

1 injectieflacon in een kartonnen doos.

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

Dechra Regulatory B.V.

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

BE-V391185

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 06/05/2011

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

14/08/2025

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>).

