

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels
(Summary of Product Characteristics)

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Comfortan 10 mg/ml, Injektionslösung für Hunde und Katzen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Injektionslösung enthält:

Wirkstoff(e):

Methadon	8,9 mg
entsprechend Methadonhydrochlorid	10 mg

Sonstige Bestandteile:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) 1,0 mg

Propyl-4-hydroxybenzoat 0,2 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Zieltierart(en)

Hund, Katze

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

- Analgesie bei Hunden und Katzen
- Prämedikation zur Allgemeinanästhesie oder Neuroleptanalgesie bei Hunden und Katzen in Kombination mit einem Neuroleptikum.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Nicht anwenden bei Tieren mit erheblicher Beeinträchtigung der Atemfunktion.

Nicht anwenden bei Tieren mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

4.4 **Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart**

Da die Tiere individuell unterschiedlich auf Methadon ansprechen, sollten sie sorgfältig überwacht werden, um die gewünschte Wirkungsdauer zu erzielen. Vor der Anwendung ist eine sorgfältige klinische Untersuchung erforderlich. Bei Katzen bleibt eine Pupillendilatation längere Zeit nach dem Nachlassen der analgetischen Wirkung bestehen. Deshalb ist dies kein geeigneter Parameter, um die klinische Wirkung der verabreichten Dosis zu beurteilen. Greyhounds benötigen gegebenenfalls höhere Dosen als andere Rassen, um wirksame Plasmaspiegel zu erhalten.

4.5 **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Methadon kann gelegentlich eine Atemdepression hervorrufen. Wie bei anderen Opioiden ist Vorsicht geboten bei der Anwendung bei Tieren mit beeinträchtigter Atemfunktion und Tieren, denen gleichzeitig andere potentiell atemdepressive Arzneimittel verabreicht werden. Um eine sichere Anwendung zu gewährleisten, sind behandelte Tiere sorgfältig zu überwachen, einschließlich der Kontrolle von Herz- und Atemfrequenz.

Bei Tieren mit Leberschädigung können Wirkungsintensität und Wirkungsdauer von denen gesunder Tiere abweichen, da Methadon in der Leber metabolisiert wird.

Bei beeinträchtigter Nieren-, Herz- oder Leberfunktion sowie bei Schockpatienten kann das Anwendungsrisiko erhöht sein. Die Anwendungssicherheit von Methadon ist bei Hunden unter acht Wochen sowie bei Katzen unter 5 Monaten nicht belegt. Die potenziellen Auswirkungen einer Opioidbehandlung bei Kopfverletzungen hängen von Art und Schweregrad der Verletzung sowie den verfügbaren Maßnahmen zur Unterstützung der Atmung ab. Die Anwendungssicherheit wurde bei kranken Katzen nicht vollständig untersucht. Wegen des Risikos von Exzitationen sollte eine wiederholte Verabreichung bei Katzen vorsichtig erfolgen. Der/die behandelnde Tierarzt/Tierärztin hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Anwendung zu bewerten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Methadon kann nach Benetzung der Haut oder nach versehentlicher Selbstinjektion eine Atemdepression hervorrufen. Vermeiden Sie, dass das Arzneimittel mit der Haut, den Augen oder dem Mund in Kontakt kommt, und tragen Sie bei der Handhabung undurchlässige Handschuhe. Sollte die Lösung auf die Haut verschüttet werden oder

Spritzer in die Augen gelangen, mit reichlich Wasser ab- bzw. auswaschen. Benetzte Kleidung ausziehen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Methadon sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel meiden. Methadon kann Totgeburten hervorrufen.

Schwangere Frauen sollten das Tierarzneimittel nicht handhaben.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage vorzuzeigen. Es darf KEIN FAHRZEUG gelenkt werden, da Sedation eintreten kann.

HINWEIS FÜR ÄRZTE: Methadon ist ein Opioid, dessen toxische Wirkungen klinische Symptome wie Atemdepression oder Apnoe, Sedation, Blutdruckabfall und Koma hervorrufen können. Bei Auftreten von Atemdepression sollte kontrolliert beatmet werden. Es wird empfohlen, den Opioidantagonist Naloxon zu verabreichen, um die Wirkungen aufzuheben.

4.6 **Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)**

Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen) wurden folgende Reaktionen nach Verabreichung des Produkts beobachtet:

Katzen: Atemdepression ist möglich. Geringfügige Anzeichen von Erregbarkeit wurden beobachtet: Lippenlecken, Lautäußerungen, Harnabsatz, Kotabsatz, Mydriasis, Hyperthermie und Durchfall. Hyperalgesie wurde beobachtet. Alle Reaktionen traten vorübergehend auf.

Hunde: Atemdepression und Bradykardie sind möglich. Schwache Reaktionen wurden beobachtet:

Hecheln, Lippenlecken, Speicheln, Lautäußerungen, unregelmäßige Atmung, Hypothermie, fixes Starren und Zittern. Gelegentlich kann es zu Harn- oder Kotabsatz innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung kommen. Alle Reaktionen traten nur vorübergehend auf.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Comfortan 10 mg/ml sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 - 42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o.g. Adresse oder per E-Mail

(uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://www.vet-uaw.de>).

4.7 **Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

Methadon passiert die Plazentarschranke.

Studien an Labortieren haben nachteilige Auswirkungen auf die Reproduktion gezeigt.

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation ist bei den Zieltierarten nicht belegt. Die Anwendung bei tragenden oder laktierenden Tieren wird nicht empfohlen.

4.8 **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen**

Zur kombinierten Anwendung mit Neuroleptika siehe Abschnitt 4.9.

Methadon kann die Wirkungen von Analgetika, von Substanzen mit hemmender Wirkung auf das ZNS sowie von Atemdepressiva verstärken.

Die gleichzeitige oder anschließende Verabreichung mit Buprenorphin kann die Wirksamkeit des Tierarzneimittels herabsetzen.

4.9 **Dosierung und Art der Anwendung**

Vor der Anwendung sollte das Körpergewicht genau bestimmt werden.

Analgesie:

Hunde: 0,5 bis 1 mg Methadon-HCl pro kg Körpergewicht, s.c., i.m. oder i.v. (entsprechend 0,05 bis 0,1 ml/kg).

Katzen: 0,3 bis 0,6 mg Methadon-HCl pro kg Körpergewicht i.m. (entsprechend 0,03 bis 0,06 ml/kg).

Um bei Katzen eine korrekte Dosierung sicherzustellen, ist eine entsprechend graduierte Spritze zu verwenden.

Da das individuelle Ansprechen auf Methadon variiert und teilweise von der Dosierung, dem Alter des Tieres, individuellen Unterschieden in der Schmerzempfindung und dem allgemeinen körperlichen Befinden abhängt, sollte die optimale Dosis individuell ermittelt werden. Bei Hunden tritt die Wirkung eine Stunde nach subkutaner Verabreichung, ca. 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion und innerhalb von 10 Minuten nach intravenöser Injektion ein. Die Wirkungsdauer beträgt ca. 4 Stunden nach intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung. Bei Katzen setzt die Wirkung 15

Minuten nach Verabreichung ein und hält durchschnittlich 4 Stunden lang an. Die Wirkung sollte regelmäßig überprüft werden um festzustellen, ob zusätzliche Analgesie im weiteren Verlauf erforderlich ist.

Prämedikation und/oder Neuroleptanalgesie

Hunde:

- Methadon-HCl 0,5-1 mg/kg Körpergewicht, i.v., s.c. oder i.m. (entsprechend 0,05 bis 0,1 ml/kg)

Kombinationen sind zum Beispiel:

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg Körpergewicht, i.v. (entsprechend 0,05 ml/kg) + z.B. Midazolam oder Diazepam, danach Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff.
- Methadon-HCl 0,5 mg/kg Körpergewicht, i.v. (entsprechend 0,05 ml/kg) + z.B. Acepromazin danach Einleitung mit Thiopental oder Propofol nach Wirkung, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff oder Einleitung mit Diazepam und Ketamin.
- Methadon-HCl 0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht, i.v. oder i.m. (entsprechend 0,05 bis 0,1 ml/kg) + α 2-Agonist (z.B. Xylazin oder Medetomidin) danach Einleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Kombination mit Fentanyl oder vollständig intravenöse Anästhesie (TIVA-Protokoll): Aufrechterhaltung mit Propofol in Kombination mit Fentanyl.

TIVA-Protokoll:

Einleitung mit Propofol, nach Wirkung. Aufrechterhaltung mit Propofol und Remifentanyl. Die chemisch-physikalische Kompatibilität ist nur mit den nachfolgenden Infusionslösungen im Verdünnungsverhältnis 1:5 nachgewiesen: Natriumchlorid 0,9%, Ringer-Lösung sowie Glucoselösung 5%.

Katzen:

- Methadon-HCl 0,3 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht i.m. (entsprechend 0,03 bis 0,06 ml/kg)
 - Narkose-Einleitung mit einem Benzodiazepin (z.B. Midazolam) und dissoziativem Anästhetikum (z.B. Ketamin)
 - Mit einem Tranquilizer (z.B. Acepromazin) und einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (Meloxicam) oder Sedativum (z.B. einem α 2-Agonisten)

- Narkose-Einleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit einem Isofluran-Sauerstoff-Gemisch

Die Dosierung ist abhängig vom gewünschten Grad der Analgesie und Sedation, der gewünschten Wirkungsdauer sowie von der Kombination mit anderen Analgetika und Anästhetika.

Bei Verabreichung in Kombination mit anderen Analgetika/Sedativa können niedrigere Dosen verabreicht werden.

Zur sicheren Anwendung in Kombination mit anderen Tierarzneimitteln sind die Gebrauchsinformationen dieser Arzneimittel zu beachten.

4.10 **Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich**

Eine 1,5-fache Überdosierung führte zu den unter 4.6 beschriebenen Wirkungen.

Katze: Bei Überdosierung (> 2 mg/kg) treten die folgenden Symptome auf: vermehrtes Speicheln, Übererregung, Paralyse der Hinterbeine und Verlust des Stellreflexes. Bei einigen Katzen traten auch Krämpfe, Konvulsionen und Hypoxie auf. Eine Dosis von 4 mg/kg kann bei Katzen tödlich sein. Über Atemdepression wurde berichtet.

Hund: Über Atemdepression wurde berichtet.

Methadon kann mit Naloxon antagonisiert werden. Naloxon sollte nach Wirkung dosiert werden. Als Initialdosis werden 0,1 mg/kg intravenös empfohlen.

4.11 **Wartezeit(en)**

Nicht zutreffend.

5. **Pharmakologische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diphenylpropylaminderivate

ATCvet Code: QN02AC90

5.1 **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Methadon ist ein racemisches Gemisch und mit anderen Opioidanalgetika strukturell nicht verwandt. Jedes Enantiomer hat eine eigene Wirkungsweise; durch das D-Isomer erfolgt eine nicht-kompetitive Hemmung am NMDA-Rezeptor, und die Wiederaufnahme von Norepinephrin wird ebenfalls gehemmt; das L-Isomer ist ein μ -Opioidrezeptor-Agonist.

Bei den μ -Rezeptoren gibt es die Subtypen μ_1 und μ_2 . Die analgetische Wirkung von Methadon wird vermutlich durch sowohl μ_1 - als auch durch μ_2 -Rezeptoren vermittelt. Der μ_2 -Subtyp scheint Atemdepression sowie eine Hemmung der gastrointestinalen Motilität zu vermitteln. Der μ_1 -Subtyp führt zu supraspinaler Analgesie, der μ_2 -Subtyp ist verantwortlich für die spinale Analgesie.

Methadon ist sehr stark analgetisch wirksam. Es eignet sich auch zur Prämedikation. Die sedative Wirkung anderer Tranquilizer und Sedativa wird durch Kombination mit Methadon verstärkt. Die Wirkungsdauer kann 1,5 bis 6,5 Stunden betragen. Die atemdepressive Wirkung von Opioiden ist dosisabhängig. Sehr hohe Dosen können Krämpfe auslösen.

5.2 **Angaben zur Pharmakokinetik**

Methadon wird beim Hund nach intramuskulärer Verabreichung von 0,3 bis 0,5 mg/kg sehr schnell resorbiert (t_{max} 5-15 Minuten). Tendenziell wird t_{max} bei höheren Dosen etwas später gemessen. Dies bedeutet, dass bei höheren Dosen die Resorption etwas verzögert ist. Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von Methadon nach intramuskulärer Verabreichung beim Hund scheinen einer dosisunabhängigen (linearen) Kinetik unterworfen zu sein. Die Bioverfügbarkeit ist hoch und beträgt 65,4 bis 100%, mit einem geschätzten Mittelwert von 90%. Nach subkutaner Verabreichung von 0,4 mg/kg Methadon ist die Resorption langsamer (t_{max} 15 – 140 Minuten) und die Bioverfügbarkeit beträgt $79 \pm 22\%$.

Bei Hunden lag das Verteilungsvolumen im steady state (V_{ss}) bei 4,84 l/kg bei Rüden und 6,11 l/kg bei Hündinnen. Die Eliminationshalbwertszeit nach intramuskulärer Verabreichung beträgt 0,9 bis 2,2 Stunden, abhängig von der Dosierung und vom Geschlecht. Nach intravenöser Verabreichung kann die Eliminationshalbwertszeit etwas länger sein. Nach subkutaner Verabreichung liegt die Eliminationshalbwertszeit bei 6,4 bis 15 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance (CL) von Methadon nach intravenöser Verabreichung ist hoch, sie beträgt 2,92 bis 3,56 l/h/kg oder ca. 70% bis 85% der Förderleistung des Herzens beim Hund (4,18 l/h/kg).

Auch bei Katzen wird Methadon nach intramuskulärer Injektion schnell resorbiert (Plasmaspitzenwerte treten nach 20 Minuten auf). Wird das Tierarzneimittel jedoch versehentlich subkutan verabreicht oder in ein anderes schlecht durchblutetes Gewebe injiziert, wird die Resorption verlangsamt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden. Die Clearance ist mittel bis gering mit einem Wert von 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon wird stark an Plasmaproteine gebunden (60% bis 90%). Opioide sind lipophile, schwache Basen. Diese physikalisch-chemischen Eigenschaften begünstigen die intrazelluläre Anreicherung. Demzufolge besitzen Opioide ein großes Verteilungsvolumen, das erheblich über demjenigen des Gesamtkörperwassers liegt. Ein kleiner Prozentsatz (beim Hund 3% – 4%) der verabreichten Dosis wird unverändert über den Harn ausgeschieden, der Rest wird in der Leber verstoffwechselt und anschließend ausgeschieden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)

Propyl-4-hydroxybenzoat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme der unter Abschnitt 4.9 aufgeführten Infusionslösungen.

Das Tierarzneimittel ist inkompatibel zu Meloxicam-haltigen Injektionslösungen sowie allen anderen nichtwässrigen Lösungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses: 28 Tage.

Die verdünnte, vor Licht geschützte Lösung ist bei 25 °C über 4 Stunden chemisch und physikalisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollten die verdünnten Lösungen sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung vor Licht geschützt lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

- Klarglasflaschen Typ I mit 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml und 50 ml Inhalt

- Teflon-beschichtete Chlorobutylgummistopfen Typ I, mit Aluminiumbördelkappe verschlossen
- 1 Flasche in einer Faltschachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Das Arzneimittel unterliegt den Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes. Nicht aufgebrauchte Betäubungsmittel sind so zu vernichten, dass eine auch nur teilweise Wiedergewinnung der Betäubungsmittel ausgeschlossen ist.

7. Zulassungsinhaber

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Niederlande

8. Zulassungsnummer

401409.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erstzulassung: 25.03.2011

Datum der letzten Verlängerung: 23.02.2016

10. Stand der Information

.....

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Betäubungsmittel