

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

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Insistor 10 mg/ml Injektionslösung für Hunde und Katzen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 ml enthält:

Wirkstoff:

Methadonhydrochlorid 10 mg
(entsprechend 8,9 mg Methadon)

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 schwach gelbliche Lösung.

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Hund, Katze

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

- Zur Analgesie
- Prämedikation zur Allgemeinanästhesie oder Neuroleptanalgesie 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 fortgeschrittener Beeinträchtigung der Atemfunktion.

Nicht anwenden bei Tieren mit schwerer Leber- und Nierenstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Da die Tiere individuell unterschiedlich auf Methadon ansprechen, sollten sie regelmäßig überwacht werden, um eine ausreichende Wirksamkeit über die gewünschte Anwendungsdauer sicherzustellen.

Die Anwendung des Tierarzneimittels darf erst nach einer sorgfältigen klinischen Untersuchung erfolgen.

Bei Katzen bleibt die Pupillenerweiterung nach dem Nachlassen der analgetischen Wirkung noch lange bestehen. Diese ist deshalb kein geeigneter Parameter, um die klinische Wirksamkeit der verabreichten Dosis zu beurteilen.

Bei Greyhounds sind eventuell höhere Dosen als bei anderen Hunderassen erforderlich, um wirksame Plasmaspiegel zu erreichen.

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 oder bei Tieren, denen gleichzeitig andere potentiell atemdepressive Arzneimittel verabreicht werden. Um eine sichere Anwendung des Tierarzneimittels zu gewährleisten, sind behandelte Tiere regelmäßig zu überwachen, einschließlich der Kontrolle von Herz- und Atemfrequenz.

Da Methadon in der Leber metabolisiert wird, kann die Intensität und Dauer der Wirkung bei Tieren mit eingeschränkter Leberfunktion abweichen.

Bei eingeschränkter Nieren-, Herz- oder Leberfunktion sowie bei Schock kann das Anwendungsrisiko des Tierarzneimittels erhöht sein.

Die Verträglichkeit von Methadon wurde bei Hunden unter 8 Wochen sowie bei Katzen unter 5 Monaten nicht belegt.

Die Auswirkungen eines Opioids bei Kopfverletzungen ist abhängig von Art und Schweregrad der Verletzung sowie von den durchgeführten Maßnahmen zur Unterstützung der Atmung.

Die Verträglichkeit wurde bei Katzen mit klinischer Beeinträchtigung nur unvollständig untersucht. Aufgrund des Risikos von Exzitationen sollte eine wiederholte Anwendung bei Katzen nur mit Vorsicht erfolgen.

Eine Nutzen-Risiko-Bewertung für die Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Methadon kann nach Hautexposition oder nach versehentlicher Selbstinjektion eine Atemdepression hervorrufen. Kontakt mit der Haut, den Augen und der Mundschleimhaut vermeiden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels undurchlässige Schutzhandschuhe tragen. Bei versehentlicher Haut- oder Augenexposition sofort mit reichlich Wasser spülen. Kontaminierte Kleidung ausziehen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Methadon sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Methadon kann Totgeburten verursachen. Schwangere Frauen sollten das Tierarzneimittel nicht handhaben.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Wegen einer möglichen Sedierung KEIN KRAFTFAHRZEUG FÜHREN.

HINWEIS FÜR ÄRZTE: Methadon ist ein Opioid, dessen toxische Wirkungen klinische Symptome wie Atemdepression oder Apnoe, Sedierung, Hypotonie und Koma hervorrufen können. Beim Auftreten von Atemdepression sollte kontrolliert beatmet werden. Zur Aufhebung dieser Symptome wird die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon empfohlen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

Sehr häufig wurden nach Anwendung des Tierarzneimittels folgende Reaktionen beobachtet:

Katzen: Es kann zu Atemdepression kommen. Anzeichen von Erregbarkeit wurden beobachtet: Lippenlecken, Lautäußerungen, Harnabsatz, Kotabsatz, Mydriasis, Hyperthermie und Diarrhö. Hyperalgesie wurde berichtet. Alle Reaktionen traten nur vorübergehend auf.

Hunde: Es kann zu Atemdepression und Bradykardie kommen. Schwache Reaktionen wurden beobachtet: Hecheln, Lippenlecken, Speicheln, Lautäußerungen, unregelmäßige Atmung, Hypothermie, fixes Starren und Körperzittern. Gelegentlich kann es innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung zu Harn- und Kotabsatz kommen. Alle Reaktionen traten nur vorübergehend auf.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Insistor 10 mg/ml Injektionslösung für Hunde und Katzen 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://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 Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde bei den Zieltierarten nicht untersucht. Die Anwendung des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit oder Laktation wird nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Zur gleichzeitigen Anwendung mit Neuroleptika siehe Abschnitt 4.9.
Methadon kann die Wirkungen von Analgetika, Substanzen mit hemmender Wirkung auf das Zentralnervensystem sowie Atemdepressiva verstärken. Die gleichzeitige oder anschließende Anwendung von Buprenorphin kann die Wirksamkeit des Tierarzneimittels herabsetzen.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Vor Anwendung des Tierarzneimittels ist das Körpergewicht des Tieres genau zu bestimmen.

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 eine genaue Dosierung bei Katzen sicherzustellen, ist zur Anwendung des Tierarzneimittels eine entsprechend graduierte Spritze zu verwenden.

Da das individuelle Ansprechen auf Methadon variiert und teilweise von der Dosierung, dem Alter des Tieres, der individuell unterschiedlichen Schmerzempfindlichkeit und dem Allgemeinzustand abhängt, sollte das optimale Dosierungsschema individuell ermittelt werden.

Bei Hunden tritt die Wirkung 1 Stunde nach subkutaner Gabe, etwa 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion und innerhalb von 10 Minuten nach intravenöser Injektion ein. Die Wirkdauer beträgt nach intramuskulärer oder intravenöser Gabe etwa 4 Stunden.

Bei Katzen setzt die Wirkung 15 Minuten nach intramuskulärer Gabe ein und hält durchschnittlich 4 Stunden lang an.

Das Tier sollte regelmäßig untersucht werden um festzustellen, ob im weiteren Verlauf eine zusätzliche Analgesie erforderlich ist.

Prämedikation und/oder Neuroleptanalgesie

Hunde:

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

Kombinationen sind z. B.:

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v. (entsprechend 0,05 ml/kg) + z. B. Midazolam oder Diazepam.
Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff.

- Methadon-HCl 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v. (entsprechend 0,05 ml/kg) + z. B. Azepromazin.
Narkoseeinleitung mit Thiopental oder Propofol nach Wirkung, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff oder Einleitung mit Diazepam und Ketamin.
- Methadon-HCl 0,5 bis 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).
Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff in Kombination mit Fentanyl oder TIVA-Protokoll (total intravenöse Anästhesie). 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 folgenden Infusionslösungen im Verdünnungsverhältnis 1:5 nachgewiesen: Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung und Glukose-Lösung 5 %.

Katzen:

- Methadon-HCl 0,3 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht i.m. (entsprechend 0,03 bis 0,06 ml/kg).
 - Narkoseeinleitung mit einem Benzodiazepin (z. B. Midazolam) und einem dissoziativen Anästhetikum (z. B. Ketamin).
 - Narkoseeinleitung mit einem Tranquilizer (z. B. Acepromazin) und einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Meloxicam) oder einem Sedativum (z. B. einem α_2 -Agonisten).
 - Narkoseeinleitung mit Propofol, Aufrechterhaltung mit Isofluran in Sauerstoff.

Die Dosierung ist abhängig vom gewünschten Grad der Analgesie und Sedierung, der gewünschten Wirkdauer sowie von der gleichzeitigen Anwendung weiterer Analgetika und Anästhetika.

Bei Verabreichung in Kombination mit anderen Präparaten können niedrigere Dosierungen angewendet werden.

Zur sicheren Anwendung zusammen mit anderen Tierarzneimitteln sind die jeweiligen Produktinformationen zu beachten.

Der Stopfen sollte nicht häufiger als 20-mal durchstochen werden.

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

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

Katzen: Bei Überdosierung (> 2 mg/kg) können folgende Symptome beobachtet werden: vermehrtes Speicheln, Übererregung, Lähmung der Hintergliedmaßen und Verlust des Stellreflexes. Bei einigen Katzen wurden

auch Krämpfe, Konvulsionen und Hypoxie beobachtet. Eine Dosis von 4 mg/kg kann bei Katzen tödlich sein. Atemdepression wurde beschrieben.

Hunde: Atemdepression wurde beschrieben.

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 mit anderen Opioidanalgetika strukturell nicht verwandt und liegt als racemisches Gemisch vor. Jedes Enantiomer hat eine eigene Wirkungsweise; das D-Isomer übt eine nicht-kompetitive antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor aus und hemmt die Wiederaufnahme von Norepinephrin; das L-Isomer ist ein μ -Opioidrezeptor-Agonist.

Es gibt zwei Subtypen μ_1 und μ_2 . Die analgetische Wirkung von Methadon wird vermutlich sowohl durch den μ_1 - als auch durch den μ_2 -Subtyp vermittelt. Atemdepression und Hemmung der gastrointestinalen Motilität werden scheinbar durch den μ_2 -Subtyp vermittelt. Über den μ_1 -Subtyp wird eine supraspinale Analgesie, über die μ_2 -Rezeptoren eine spinale Analgesie vermittelt.

Methadon besitzt eine sehr starke analgetische Wirkung. Es eignet sich zur Prämedikation und es kann in Kombination mit Tranquilizern oder Sedativa zur Sedierung eingesetzt werden. Die Dauer der Wirkungen kann zwischen 1,5 und 6,5 Stunden betragen. Opiode haben eine dosisabhängige atemdepressive Wirkung. Sehr hohe Dosen können Konvulsionen auslösen.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Methadon wird beim Hund nach intramuskulärer Injektion von 0,3 bis 0,5 mg/kg sehr rasch resorbiert (T_{max} 5 – 15 min). T_{max} wird bei höheren Dosen tendenziell später erreicht, was darauf hinweist, dass bei Dosissteigerung die Resorptionsphase verlängert ist. Beim Hund scheint die Geschwindigkeit und das Ausmaß der systemischen Exposition von Methadon nach intramuskulärer Verabreichung durch eine dosisunabhängige (lineare) Kinetik gekennzeichnet zu sein. Die Bioverfügbarkeit ist hoch und liegt zwischen 65,4 und 100 %, mit einem geschätzten Mittelwert von 90 %. Nach subkutaner Verabreichung von 0,4 mg/kg wird Methadon langsamer resorbiert (T_{max} 15 – 140 min), und die Bioverfügbarkeit beträgt 79 ± 22 %.

Bei Hunden betrug das Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) bei Rüden 4,84 und bei Hündinnen 6,11 l/kg. Unabhängig von der Dosierung und vom Geschlecht liegt die Eliminationshalbwertszeit nach intramuskulärer

Verabreichung im Bereich von 0,9 bis 2,2 Stunden. Nach intravenöser Verabreichung kann die Eliminationshalbwertszeit geringfügig verlängert sein. Nach subkutaner Verabreichung liegt die terminale Halbwertszeit zwischen 6,4 und 15 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance (CL) von Methadon nach intravenöser Verabreichung ist hoch, sie beträgt 2,92 bis 3,56 l/h/kg bzw. ca. 70 % bis 85 % des Herzzeitvolumens beim Hund (4,18 l/h/kg).

Auch bei Katzen wird Methadon nach intramuskulärer Injektion rasch resorbiert (Plasmaspitzenwerte treten nach 20 Minuten auf). Wird das Tierarzneimittel jedoch versehentlich subkutan (oder in ein anderes schwach durchblutetes Gewebe) verabreicht, verlangsamt sich die Resorption. Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 6 und 15 Stunden. Die Clearance ist mittel- bis geringgradig mit einem Mittelwert (SD) von 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon bindet in hohem Maße an Plasmaproteine (60 % bis 90 %). Opioide sind lipophile, schwache Basen. Diese physikalisch-chemischen Eigenschaften begünstigen eine intrazelluläre Anreicherung. Dementsprechend besitzen Opioide ein großes Verteilungsvolumen, welches das des Gesamtkörperwassers erheblich übersteigt. Eine geringe Menge (beim Hund 3 % bis 4 %) der verabreichten Dosis wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden; der Rest wird in der Leber metabolisiert und anschließend ausgeschieden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten:

Nicht mit anderen Tierarzneimitteln mischen, mit Ausnahme der in Abschnitt 4.9 aufgeführten Infusionslösungen.
Das Tierarzneimittel ist mit Meloxicam-haltigen Injektionslösungen und allen anderen nichtwässrigen Lösungen inkompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen / Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.
Haltbarkeit nach Verdünnen gemäß den Anweisungen: Die chemische und physikalische Stabilität der Verdünnungen ist über 24 Stunden bei 25 °C und

Lichtschutz belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Verdünnungen unverzüglich verwendet werden.

6.4 **Besondere Lagerungshinweise:**

Für dieses Tierarzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 **Art und Beschaffenheit des Behältnisses:**

Klarglasflasche mit grauem, beschichtetem Chlorbutylgummistopfen und Aluminiumabreiß- oder Flip-off-Aluminium/Plastikbördelkappe.

Packungsgröße: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml

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:**

Richter Pharma AG
Feldgasse 19
4600 Wels
Österreich

8. **Zulassungsnummer:**

402446.00.00

9. **Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:**

...

10. **Stand der Information**

...

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

Nicht zutreffend.

12. **Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel