**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Insistor 10 mg/ml injekční roztok pro psy a kočky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje:

**Léčivé látky:**

Methadoni hydrochloridum 10 mg

(odpovídá 8,9 mg methadonum)

**Pomocné látky:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek** | **Kvantitativní složení, pokud je tato informace nezbytná pro řádné podání veterinárního léčivého přípravku** |
| Methylparaben (E 218) | 1,0 mg |
| Propylparaben | 0,2 mg |
| Chlorid sodný |  |
| Hydroxid sodný (k úpravě pH) |  |
| Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) |  |
| Voda pro injekci |  |

Čirý bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

3. KLINICKÉ INFORMACE

3.1 Cílové druhy zvířat

Psi a kočky

3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh zvířat

* Analgezie.
* Premedikace celkové anestezie nebo k neuroleptanalgezii v kombinaci s neuroleptiky.

3.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat u zvířat s pokročilým respiračním selháním.

Nepoužívat u zvířat se závažnou renální a jaterní dysfunkcí.

3.4 Zvláštní upozornění

Vzhledem k měnící se individuální odezvě na methadon je třeba zvířata pravidelně monitorovat, aby byla zajištěna jeho dostatečná účinnost po požadovanou dobu působení.

Použití veterinárního léčivého přípravku musí předcházet důkladné klinické vyšetření.

Z důvodu přetrvávání dilatace pupil u koček dlouho po odeznění analgetického účinku není jejich posuzování adekvátním parametrem pro posouzení klinické účinnosti podané dávky.

Chrti vyžadují vyšší dávky než jiná plemena k dosažení účinných hladin v plazmě.

3.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:

Methadon může v ojedinělých případech vyvolat respirační depresi a stejně jako u ostatních opioidů je třeba dbát zvýšené pozornosti při léčbě zvířat s poruchou funkce dýchání nebo u zvířat, kterým jsou podávána léčiva, která mohou vyvolat respirační depresi. Pro zajištění bezpečného používání veterinárního léčivého přípravku je třeba léčená zvířata pravidelně monitorovat, včetně vyšetření srdeční frekvence a dechové frekvence.

Jelikož je methadon metabolizován v játrech, může být u zvířat s poškozenou funkcí jater ovlivněna intenzita a délka trvání jeho účinku.

V případě ledvinové, srdeční či jaterní dysfunkce nebo šoku může být s použitím tohoto veterinárního léčivého přípravku spojeno větší riziko.

Bezpečnost methadonu nebyla prokázána u psů mladších 8 týdnů a u koček mladších 5 měsíců.

Účinek opioidu v případě poranění hlavy závisí na typu a závažnosti poranění a na poskytnuté podpoře dýchaní.

U koček se zhoršeným klinickým stavem nebyla bezpečnost plně stanovena. Vzhledem k riziku excitace by se mělo k opakovanému podání u koček přistupovat opatrně.

Použití veterinárního léčivého přípravku by mělo být po zvážení terapeutického prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Methadon může po potřísnění pokožky nebo po náhodném samopodání injekce vyvolat útlum dýchání. Zabraňte kontaktu s pokožkou, očima a ústy a při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem používejte nepropustné rukavice. V případě potřísnění pokožky nebo vystříknutí do očí je ihned umyjte velkým množstvím vody. Odstraňte kontaminovaný oděv.

Lidé se známou přecitlivělostí na methadon by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem. Methadon může způsobit narození mrtvého dítěte. Veterinární léčivý přípravek by neměly podávat těhotné ženy.

V případě náhodného sebepoškození injekčně podaným přípravkem vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři, ALE NEŘIĎTE MOTOROVÉ VOZIDLO, neboť může dojít k sedaci.

Pro lékaře: Methadon je opioid, jehož toxicita může vyvolat klinické účinky včetně respirační deprese nebo apnoe, sedace, hypotenze a kómatu. V případě respirační deprese zahajte umělou plicní ventilaci. K potlačení příznaků se doporučuje podat naloxon, antagonistu opioidů.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:

Neuplatňuje se.

3.6 Nežádoucí účinky

Kočky:

|  |  |
| --- | --- |
| Velmi časté  (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat): | Respirační deprese  Olizování pysků1, mimovolní defekace1, diarea1  Excitace1, vokalizace1  Urinace1  Mydriáza1, hyperalgezie  Hypertermie1 |

Všechny reakce byly přechodné.

1 Mírné.

Psi:

|  |  |
| --- | --- |
| Velmi časté  (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat): | Respirační deprese, těžké dýchání1, nepravidelné dýchání1  Bradykardie  Olizování pysků1, hypersalivace1, mimovolní defekace2  Vokalizace1  Hypotermie1  Urinace2  Třes1, upřený zrak1 |

Všechny reakce byly přechodné.

1 Mírné.

2 Občas v první hodině po podání dávky.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku. Hlášení je třeba zaslat, pokud možno, prostřednictvím veterinárního lékaře, buď držiteli rozhodnutí o registraci, nebo jeho místnímu zástupci, nebo příslušnému vnitrostátnímu orgánu prostřednictvím národního systému hlášení. Podrobné kontaktní údaje naleznete v příbalové informaci.

3.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Březost a laktace:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace. Methadon prostupuje přes placentu.

Laboratorní studie u zvířat prokázaly nežádoucí účinky na reprodukci.

Použití veterinárního léčivého přípravku není doporučováno během březosti a laktace.

3.8 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Současné použití s neuroleptiky viz bod 3.9.

Methadon může potencovat účinky analgetik, inhibitorů centrálního nervového systému a látek, které způsobují respirační depresi. Současné nebo následné použití veterinárního léčivého přípravku s buprenorfinem může vést k jeho nedostatečné účinnosti.

3.9 Cesty podání a dávkování

Psi: intravenozní, intramuskulární nebo subkutánní podání.

Kočky: intramuskulární podání.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji stanovit živou hmotnost.

**Analgezie**

Psi: 0,5 až 1 mg methadon-hydrochloridu/kg živé hmotnosti, s.c., i.m. nebo i.v. (odpovídá 0,05 až 0,1 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti)

Kočky: 0,3 až 0,6 mg methadon-hydrochloridu/kg živé hmotnosti, i.m. (odpovídá 0,03 až 0,06 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti)

K zajištění přesnosti dávkování u koček je třeba použít k podání veterinárního léčivého přípravku vhodně kalibrovanou stříkačku.

Vzhledem k individuální variabilitě odpovědi na podání methadonu a částečné závislosti na dávce, věku pacienta, individuálních rozdílech v citlivosti na bolest a celkovém zdravotním stavu, je třeba optimální režim dávkování určit individuálně.

U psů je nástup účinku 1 hodinu po subkutánním podání, přibližně 15 minut po intramuskulárním podání a do 10 minut po intravenózním podání. Doba trvání účinku je přibližně 4 hodiny po intramuskulárním nebo intravenózním podání.

U koček je po intramuskulárním podání nástup účinku za 15 minut a průměrná doba trvání účinku je 4 hodiny.

Zvíře je třeba pravidelně vyšetřovat pro posouzení, zda je potřebné použití další analgezie.

**Premedikace a/nebo neuroleptanalgezie**

Psi:

Methadon-hydrochlorid 0,5-1 mg/kg živé hmotnosti, i.v., s.c. nebo i.m. (odpovídá 0,05 až 0,1 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti)

Kombinace např.:

* Methadon-hydrochlorid 0,5 mg/kg živé hmotnosti, i.v. (odpovídá 0,05 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti) + např. midazolam nebo diazepam.

Indukce propofolem, udržování isofluranem s kyslíkem.

* Methadon-hydrochlorid 0,5 mg/kg živé hmotnosti, i.v. (odpovídá 0,05 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti) + např. acepromazin.

Indukce thiopentalem nebo propofolem do účinku, udržování isofluranem s kyslíkem nebo indukce diazepamem a ketaminem.

* Methadon-hydrochlorid 0,5-1,0 mg/kg živé hmotnosti, i.v. nebo i.m. (odpovídá 0,05 až 0,1 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti) + α2-agonista (např. xylazin nebo medetomidin).

Indukce propofolem, udržování isofluranem s kyslíkem v kombinaci s fentanylem nebo protokol celkové intravenózní anestezie (TIVA): udržování propofolem v kombinaci s fentanylem.

Protokol TIVA: indukce propofolem do dosažení účinku. Udržování propofolem a remifentanilem.

Fyzikálně chemická kompatibilita je prokázána pouze pro ředění 1:5 s následujícími infuzními roztoky: 0,9 % roztok chloridu sodného, Ringerův infuzní roztok, Ringerův infuzní roztok s natrium-laktátem a 5 % roztok glukózy.

Kočky:

- Methadon-hydrochlorid 0,3 až 0,6 mg/kg živé hmotnosti, i.m. (odpovídá 0,03 až 0,06 ml veterinárního léčivého přípravku/kg živé hmotnosti)

- Indukce benzodiazepinem (např. midazolam) a disociativním anestetikem (např. ketamin).

- S trankvilizérem (např. acepromazin) a NSAID (meloxikam) nebo sedativem (např. α2-agonista).

- Indukce propofolem, udržování isofluranem s kyslíkem.

Dávky jsou závislé na požadovaném stupni analgezie a sedace, požadované délce trvání účinku a současném použití jiných analgetik a anestetik.

Při použití v kombinaci s jinými veterinárními léčivými přípravky lze použít nižší dávky.

Pro bezpečné použití s jinými veterinárními léčivými přípravky je třeba se seznámit s informacemi o příslušném přípravku.

Nepropichujte zátku více než 20krát.

3.10 Příznaky předávkování (a kde je relevantní, první pomoc a antidota)

1,5násobné předávkování mělo účinek popsaný v bodě 3.6.

Kočky: V případě předávkování (>2 mg/kg živé hmotnosti) lze pozorovat následující příznaky: zvýšené slinění, excitace, paralýza zadních končetin a ztráta vzpřimovacího reflexu. U některých koček byly také zaznamenány záchvaty, křeče a hypoxie. Dávka 4 mg/kg živé hmotnosti může být u koček fatální. Byla popsána respirační deprese.

Psi: Byla popsána respirační deprese.

Účinky methadonu lze antagonizovat naloxonem. Naloxon se podává v dávce nutné k dosažení účinku.

Jako počáteční dávka se doporučuje intravenózní podání naloxonu v dávce 0,1 mg/kg živé hmotnosti.

3.11 Zvláštní omezení pro použití a zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobních a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížení rizika rozvoje rezistence

Neuplatňuje se.

3.12 Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

4. FARMAKOLOGICKÉ INFORMACE

4.1 ATCvet kód: QN02AC90

4.2 Farmakodynamika

Methadon je strukturálně nepříbuzný s ostatními analgetiky odvozenými od opia, existuje ve formě racemické směsi. Každý enantiomer má samostatný způsob účinku; D-isomer nekompetitivně antagonizuje receptor NMDA a inhibuje zpětné vychytávání norepinefrinu; L-isomer je agonista opioidního receptoru typu μ.

Existují dva podtypy µ1 a µ2. Předpokládá se, že analgetický účinek methadonu je zprostředkován oběma podtypy µ1 a µ2. Zatímco podtyp µ2 patrně vyvolává respirační depresi a inhibici gastrointestinální motility, podtyp µ1 vyvolává supraspinální analgezii a receptory µ2 vyvolávají spinální analgezii.

Methadon má schopnost vyvolat hlubokou analgezii. Tu lze také využít k premedikaci a může pomoci vyvolat sedaci v kombinaci s trankvilizéry a sedativy. Doba trvání účinku se pohybuje od 1,5 do 6,5 hodin. Opioidy vyvolávají respirační depresi závislou na podané dávce. Velmi vysoké dávky mohou mít za následek křeče.

4.3 Farmakokinetika

U psů je methadon absorbován velmi rychle (Tmax 5-15 min.) po intramuskulárním podání dávky 0,3 až 0,5 mg/kg živé hmotnosti. Při vyšších hladinách dávky má Tmax tendenci ke prodloužení, což poukazuje na to, že zvýšení dávky vede k prodloužení fáze absorpce. Zdá se, že mra a rozsah systémové expozice psů methadonem se po intramuskulárním podání vyznačuje (lineární) kinetikou nezávislou na dávce. Biologická dostupnost je vysoká a pohybuje se v rozmezí od 65,4 až 100% s průměrnou hodnotou přibližně 90%. Po subkutánním podání 0,4 mg/kg živé hmotnosti je methadon absorbován pomaleji (Tmax 15–140 min) a biologická dostupnost je 79 ± 22%.

U psů byl objem distribuce v rovnovážném stavu (Vss) 4,84 l/kg u samců a 6,11 l/kg u samic. Terminální poločas je v rozsahu od 0,9 do 2,2 hodin po intramuskulárním podání a je nezávislý na dávce a pohlaví. Terminální poločas může být mírně delší po intravenózním podání. Terminální poločas se pohybuje od 6,4 do 15 hodin po subkutánním podání. Celková plazmatická clearance (CL) methadonu po intravenózním podání je u psů vysoká, 2,92 až 3,56 l/hod/kg nebo cca 70% až 85% srdečního výdeje plazmy (4,18 l/hod/kg).

U koček je methadon také rychle absorbován po intramuskulárním podání (maximální koncentrace jsou dosahovány za 20 minut), když je však veterinární léčivý přípravek nedopatřením podán subkutánně (nebo do jiné slabě vaskularizované oblasti), bude absorpce pomalejší. Terminální poločas je v rozsahu od 6 do 15 hodin. Clearance je střední až nízká s průměrnou (směr. odchylka - SD) hodnotou 9,06 (3,3) ml/kg/min.

Methadon se silně váže na bílkoviny (60% až 90%). Opioidy jsou lipofilní a jsou slabé báze. Tyto fyzikálně chemické vlastnosti podporují intracelulární akumulaci. V důsledku toho mají opioidy velký distribuční objem, který výrazně převyšuje celkový objem vody v těle. Malé množství podané dávky (3% až 4% u psů) je vylučováno v nezměněné formě močí; zbytek je metabolizován v játrech a následně vyloučen.

5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

5.1 Hlavní inkompatibility

Nemísit s jiným veterinárním léčivým přípravkem vyjma infuzních roztoků uvedených v bodě 3.9.

Veterinární léčivý přípravek je nekompatibilní s injekčními roztoky obsahujícími meloxikam a jinými nevodnými roztoky.

5.2 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dní

Doba použitelnosti po naředění podle pokynů: Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla demonstrována pro 24 hodin při teplotě 25 °C a ochraně před světlem. Z mikrobiologického hlediska je třeba naředěný přípravek použít okamžitě.

5.3 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

5.4 Druh a složení vnitřního obalu

Čirá skleněná injekční lahvička s šedou zátkou z chlorbutylové pryže s hliníkovou stahovací čepičkou nebo hliníkovou/plastovou strhávací pertlí.

Velikost balení: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 5 x 10 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

5.5 Zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů, které pochází z těchto přípravků

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a národními systémy sběru, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek.

6. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

VetViva Richter GmbH

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/079/20-C

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

5. 1. 2021

9. DATUM POSLEDNÍ AKTUALIZACE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

09/2025

10. KLASIFIKACE VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Veterinární léčivý přípravek obsahuje návykové látky. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis s modrým pruhem.

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)*.*

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku naleznete také v národní databázi (<https://www.uskvbl.cz>).