

UPUTA O LIJEKU:
Comfortan, 10 mg/ml, otopina za injekciju za pse i mačke
ZA UPOTREBU U VETERINARSTVU

IME LIJEKA

Comfortan, 10 mg/mL, otopina za injekciju za pse i mačke
Metadonklorid

KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL sadržava:

Djelatna tvar:

Metadon 8,9 mg

(što odgovara 10 mg metadonklorida)

Pomoćne tvari:

Metilparahidroksibenzoat (E218) 1,0 mg

Propilparahidroksibenzoat 0,2 mg

Natrijev klorid, natrijev hidroksid (za korekciju pH vrijednosti), kloridna kiselina (za korekciju pH vrijednosti) i voda za injekcije.

INDIKACIJE

Lijek se primjenjuje za:

- analgeziju pasa i mačaka,
- premedikaciju prije opće anestezije ili u kombinaciji s neuroleptikom za neuroleptanalgeziju pasa i mačaka.

DJELOVANJE

Farmakodinamička svojstva

Metadon strukturalno nije povezan s drugim analgeticima koji su derivati opijuma i postoji kao racemična smjesa. Svaki enantiomer ima drugi način djelovanja: d-izomer nekompetitivno antagonizira NMDA receptore i inhibira ponovnu pohranu norepinefrina, a l-izomer je agonist μ -opioidnih receptora.

Postoje dvije podvrste receptora μ_1 i μ_2 . Smatra se da je analgetski učinak metadona posredovan i μ_1 i μ_2 podvrstom receptora, dok se čini da podvrsta μ_2 posreduje u depresiji disanja i inhibiciji želučano-crijevne pokretljivosti. μ_1 receptori dovode do supraspinalne analgezije, a μ_2 receptori do spinalne analgezije.

Metadon može uzrokovati potpunu analgeziju. Može se primjenjivati i za premedikaciju te može doprinijeti sedaciji u kombinaciji s anksioliticima ili sedativima. Trajanje učinka varira od 1,5 do 6,5 sati. Opioidi izazivaju depresiju disanja ovisnu o dozi. Visoke doze mogu izazvati konvulzije.

Farmakokinetički podaci

U pasa se metadon apsorbira vrlo brzo ($T_{max} = 5-15$ minuta) nakon primjene 0,3-0,5 mg/kg t.m. u mišić. T_{max} nastupa kasnije nakon primjene većih doza, što upućuje na to da povećanje doze produljuje fazu apsorpcije. Izgleda da su stopa i opseg sustavne izloženosti pasa metadonu nakon primjene u venu karakterizirane kinetikom neovisnom o dozi (linearnom kinetikom). Bioraspoloživost je visoka i u rasponu je između 65,4 i 100 %, sa srednjom vrijednošću procijenjenom na 90 %. Nakon primjene doze 0,4 mg/kg t.m. pod kožu, metadon se apsorbira sporije ($T_{max} = 15-140$ minuta), a bioraspoloživost iznosi 79 ± 22 %.

U pasa je volumen distribucije u ravnotežnom stanju (V_{ss}) iznosio 4,84 L/kg t.m. u mužjaka, odnosno 6,11L/kg t.m. u ženki. Terminalni poluživot je 0,9-2,2 sata nakon primjene u mišić te je ovisan o dozi i spolu, a može biti malo dulji nakon primjene u venu. Terminalni poluživot je 6,4-15 sati nakon primjene pod kožu. Ukupni plazmatski klirens (CL) metadona nakon primjene u venu je brz; 2,92-3,56 L/h/kg t.m. ili približno 70-85 % srčanog izbačaja u pasa (4,18 L/h/kg t.m.).

U mačaka se metadon također brzo apsorbira nakon primjene u mišić (vršne vrijednosti postižu se za 20 minuta), međutim kada se proizvod nehotice primijeni pod kožu (ili u drugo slabo prokrvljeno područje) apsorpcija će biti sporija. Terminalni poluživot je 6-15 sati. Klirens je srednji do spor sa srednjom vrijednošću (sd) 9,06 (3,3) mL/kg t.m./min.

Metadon je većinom vezan za proteine plazme (60-90 %). Opioidi su lipofilne i slabe baze. Ta fizikalno-kemijska svojstva pogoduju nakupljanju u stanicama. Posljedično, opioidi imaju velik volumen distribucije koji znatno premašuje ukupnu količinu vode u tijelu. Mala količina (3- 4 % u pasa) primijenjene doze izlučuje se nepromijenjena mokraćom, ostatak se metabolizira u jetri te izlučuje nakon toga.

KONTRAINDIKACIJE

Lijek se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

Lijek se ne smije primjenjivati životinjama s uznapredovalim stadijem zatajenja dišnog sustava.

Lijek se ne smije primjenjivati životinjama s ozbiljnim poremećajima u radu jetre ili bubrega.

Lijek se ne upotrebljava u periodu graviditeta i laktacije.

NEŽELJENA DEJSTVA

Mačke¹:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Depresija disanja Ekscitacije ² : oblizivanje, glasanje, mokrenje, spontana defekacija, midrijaza, hipertermija i dijareja Hiperalgezija
--	---

¹ Sve su reakcije bile prolazne.

² Blage.

Psi¹:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Depresija disanja Bradikardija Ekscitacije ² : dahtanje, oblizivanje, slinjenje, glasanje, nepravilno disanje, hipotermija, ukočen pogled, tremor tijela, mokrenje ³ i spontana defekacija ³
--	---

¹ Sve su reakcije bile prolazne.

² Blage.

³ Povremeno, unutar jednog sata od primanja doze.

U slučaju pojave ozbiljnih neželjenih reakcija ili nekih drugih neželjenih reakcija koje nisu naglašene na ovom uputstvu veterinar mora biti informiran i postupati u skladu sa odredbama člana 26.Zakona o lijekovima koji se primjenjuju u veterinarstvu („Službene novine Federacije BiH“ br 15/98 i 70/08).

CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Pas, mačka.

DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije primjene lijeka treba što točnije odrediti tjelesnu masu životinje.

Analgezija

Psi:

Treba primijeniti 0,5-1,0 mg metadonklorida/kg t.m. pod kožu, u mišić ili u venu (što odgovara 0,05-0,1 mL lijeka/kg t.m.).

Mačke:

Treba primijeniti 0,3-0,6 mg metadonklorida/kg t.m. u mišić (što odgovara 0,03-0,06 mL lijeka/kg t.m.).

Tijekom primjene mačkama treba koristiti odgovarajuće graduiranu štrcaljku kako bi se osigurala primjena ispravne doze.

Budući da odgovor na metadon varira između jedinki i djelomično ovisi o dozi, dobi životinje, individualnim razlikama u osjetljivosti na bol te općem stanju, optimalni režim doziranja treba odrediti za svaku životinju posebno.

U pasa djelovanje nastupa 1 sat nakon primjene lijeka pod kožu, otprilike 15 minuta nakon primjene u mišić i unutar 10 minuta nakon primjene u venu. Trajanje djelovanja je približno 4 sata nakon primjene u mišić ili u venu.

U mačaka djelovanje nastupa 15 minuta nakon primjene i traje u prosjeku 4 sata.

Životinju treba redovito pregledavati kako bi se procijenilo je li potrebna primjena dodatne analgezije.

Premedikacija i/ili neuroleptanalgezija

Psi:

Treba primijeniti 0,5-1,0 mg metadonklorida /kg t.m. pod kožu, u mišić ili u venu (što odgovara 0,05-0,1 mL lijeka/kg t.m.).

Primjeri kombinacija:

- 0,5 mg metadonklorida/kg t.m. u venu (što odgovara 0,05 mL lijeka/kg t.m.) + npr. midazolam ili diazepam.
Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kisiku.
- 0,5 mg metadonklorida/kg t.m. u venu (što odgovara 0,05 mL lijeka/kg t.m.) + npr. acepromazin.
Uvođenje u anesteziju tiopentonom ili propofolom do učinka, održavanje izofluranom u kisiku ili uvođenje u anesteziju diazepamom i ketaminom.
- 0,5-1,0 mg metadonklorida/kg t.m. u venu ili u mišić (što odgovara 0,05-0,1 mL lijeka/kg t.m.) + α_2 -agonist (npr. ksilazin ili medetomidin).
Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kombinaciji s fentanilom ili protokol totalne intravenske anestezije (TIVA): održavanje propofolom u kombinaciji s fentanilom.

Protokol TIVA: uvođenje u anesteziju propofolom, do učinka. Održavanje propofolom i remifentanilom.

Kemijsko-fizikalna kompatibilnost dokazana je samo za razrjeđenja 1:5 sa sljedećim otopinama za infuziju: 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida, Ringerova otopina i 5 %-tna otopina glukoze.

Mačke:

- 0,3-0,6 mg metadonklorida/kg t.m. u mišić (što odgovara 0,03 do 0,06 mL lijeka/kg t.m.)
 - Uvođenje u anesteziju benzodiazepinom (npr. midazolamom) i disocijativom (npr. ketaminom).
 - Uz sredstvo za smirenje (npr. acepromazin) i NSPUL (meloksikam) ili sedativ (npr. α_2 -agonist).
 - Uvođenje u anesteziju propofolom, održavanje izofluranom u kisiku.

Doza ovisi o željenom stupnju analgezije i sedacije, željenom trajanju učinka i istovremenoj primjeni drugih analgetika i anestetika. Kada se lijek primjenjuje u kombinaciji s drugim proizvodima, mogu se primijeniti manje doze. Prije primjene u kombinaciji s drugim proizvodima, treba pažljivo pročitati upute za te proizvode.

UPUTSTVO ZA PRAVILNU PRIMJENU LIJEKA

Vidjeti prethodni odjeljak.

KARENCIJA(E)

Nije primjenljivo.

POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ČUVANJE

Lijek treba čuvati izvan pogleda i dosega djece.

Lijek treba čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Zbog razlika u individualnom odgovoru na metadon, životinje kojima se lijek primjenjuje treba redovito nadzirati kako bi se osigurala dostatna učinkovitost tijekom željenog trajanja učinka.

Prije primjene lijeka treba obaviti temeljiti klinički pregled životinje.

U mačaka zjenice mogu ostati proširene još dugo nakon prestanka analgetskog učinka te stoga proširenost zjenica nije odgovarajući parametar za procjenu kliničke učinkovitosti primjenjene doze. Velikim engleskim hrtovima može biti potrebno primijeniti veću dozu za postizanje učinkovitih razina u plazmi nego ostalim pasminama.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Metadon u nekim slučajevima može uzrokovati depresiju disanja te je, kao i s ostalim opioidnim

lijekovima, potreban oprez pri primjeni životinjama s poremećajima u radu dišnog sustava ili životinjama koje primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju disanja. Kako bi se osigurala sigurna primjena, životinje kojima se primjenjuje lijek treba redovito pregledavati, a pregled treba uključivati praćenje frekvencije bila i disanja.

Budući da se metadon metabolizira u jetri, jačina i trajanje djelovanja može varirati u životinja s poremećajima u radu jetre.

Rizik povezan s primjenom lijeka može biti veći u slučaju primjene životinjama s poremećajima u radu bubrega, srca ili jetre ili životinjama u stanju šoka.

Neškodljivost metadona nije dokazana u pasa u dobi do 8 tjedana i u mačaka u dobi do 5 mjeseci.

Učinak opioida na ozljede glave ovisi o vrsti i ozbiljnosti ozljede te o primjeni potpomognute ventilacije pluća.

Neškodljivost nije u potpunosti istražena u klinički ugroženih mačaka.

Ponavljaju primjenu mačkama treba provoditi oprezno zbog rizika od ekscitacije.

Veterinar treba procijeniti odnos koristi i rizika primjene lijeka.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje lijek na životinjama

Metadon može uzrokovati depresiju disanja nakon prolijevanja po koži ili nehotičnog samoinjiciranja. Potrebno je izbjegavati kontakt lijeka s kožom, ustima ili očima, a tijekom rukovanja lijekom treba nositi nepropusne rukavice.

U slučaju da se lijek nehotice prolije na kožu ili dospije u oči, potrebno ih je odmah isprati s puno vode. Kontaminiranu odjeću treba ukloniti.

Osobe preosjetljive na metadon trebaju izbjegavati kontakt s lijekom. Metadon može uzrokovati rađanje mrtvorodjenčadi. Trudnice ne bi trebale rukovati lijekom.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, treba odmah potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o lijeku ili etiketu, ali NE UPRAVLJATI VOZILOM zbog mogućeg učinka sedacije.

Liječniku:

Metadon je opioid čija toksičnost može uzrokovati kliničke učinke, uključujući depresiju disanja ili apneju, sedaciju, hipotenziju i komu. Ukoliko dođe do depresije disanja, potrebno je uvesti kontroliranu potpomognutu ventilaciju pluća. Preporučuje se primjena naloksona, antagonista opioida, kako bi se simptomi povukli.

Primjena tijekom graviditeta ili laktacije:

Metadon difuzijom prolazi kroz posteljicu.

Pokusi na laboratorijskim životinjama izazvali su štetne učinke na reprodukciju.

Neškodljivost lijeka nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije u ciljnih vrsta. Ne preporučuje se primjena lijeka tijekom graviditeta ili laktacije.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Za istovremenu primjenu s neurolepticima vidjeti odjeljak "Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, način i putevi primjene".

Metadon može pojačati učinak analgetika, depresora središnjeg živčanog sustava i tvari koje mogu uzrokovati depresiju disanja. Primjena ovog lijeka istovremeno s buprenorfinom, ili odmah nakon njega, može dovesti do smanjene učinkovitosti.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Predoziranje dozom 1,5 puta većom od preporučene dovodi do učinaka opisanih u odjeljku "Neželjena dejstva".

Mačke: u slučaju predoziranja (> 2 mg/kg t.m.) mogu se uočiti sljedeći simptomi: pojačano slinjenje, ekscitacija, paraliza stražnjih nogu i gubitak refleksa ispravljanja. U nekih mačaka zabilježeni su i napadaji, konvulzije i hipoksija. Doza od 4 mg/kg t.m. može biti smrtonosna u mačaka. Opisana je depresija disanja.

Psi: opisana je depresija disanja.

Učinak metadona može se poništiti primjenom naloksona. Nalokson treba primjenjivati do postizanja učinka. Preporučena početna doza je 0,1 mg naloksona/kg t.m. u venu.

Inkompatibilnosti:

Lijek se ne smije miješati s bilo kojim drugim lijekom, osim s otopinama za infuziju navedenim u odjeljku "Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, način i putevi primjene".

Lijek nije kompatibilan s tekućinama za injekciju koje sadrže meloksikam ili s bilo kojom drugom

otopinom koja nije vodena.

POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Bilo koji neupotrebljeni lijek ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih lijekova trebaju se odlagati u skladu s Zakonom o upravljanju otpadom („Službene novine Federacije BiH“ br 33/03).

ROK VALJANOSTI

Lijek se ne smije koristiti nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi i kutiji.

Rok valjanosti lijeka kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom 4 sata kada se čuva na 25°C zaštićena od svjetla. S mikrobiološke točke gledišta, razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah.

BROJ I DATUM RJEŠENJA

UP-I-06-2-20/21-339/26, od 07. aprila 2026. godine

NAČIN IZDAVANJA:

Lijek ne podliježe izdavanju.

Lijek nije namijenjen prodaji putem interneta ili drugog elektronskog medija.

PRIMJENA LIJEKA

Aplikaciju lijeka može vršiti samo doktor veterinarske medicine ili diplomirani veterinar („*Ad manum veterinarii*“).

Samo za primjenu na životinjama.

PAKOVANJE

Veličine pakovanja: 5 mL, 10 mL, 20 mL, 25 mL, 30 mL, 50 mL.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Eurovet Animal Health BV, Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, Nizozemska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genera d.o.o. Trg međunarodnog prijateljstva 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Za bilo koju informaciju o ovom lijeku treba kontaktirati nositelja odobrenja za stavljanje u promet.