

Vial label – Main panel

Sterile/Stérile

DIN xxxxxxxx

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

^NComfortan

Methadone Hydrochloride Injection / Chlorhydrate de méthadone injectable

10 mg/mL

In Clinic Use Only / Usage clinique seulement

5 or 10 mL

Other panel - English:

For IM use in cats.

Consult leaflet for detailed product information.

Store between 5 and 25°C.

Eurovet Animal Health B.V.

LOT:

EXP.:

Other panel - French:

Pour usage IM chez les chats.

Consulter le feuillet pour les instructions détaillées.

Entreposer entre 5 et 25°C.

Carton – Front panel

Sterile/Stérile

DIN xxxxxxxx

Veterinary Use Only / Usage vétérinaire seulement

^NComfortan

Methadone Hydrochloride Injection / Chlorhydrate de méthadone injectable

10 mg/mL

In Clinic Use Only / Usage clinique seulement

Opioid analgesic for cats / Analgésique opioïde pour chats

Warnings: Keep out of reach of children. Consult leaflet for complete warnings.

Mises en garde : Garder hors de la portée des enfants. Se référer au feuillet pour les mises en garde complètes.

5 or 10 mL

Eurovet Animal Health B.V.

Side panel - English:

Active ingredient: Each mL contains 10 mg Methadone hydrochloride.

Preservatives: Contains 1.0 mg/mL Methyl parahydroxybenzoate and 0.2 mg/mL Propyl parahydroxybenzoate.

Indication: As part of a pre-medication regimen, for the control of post-operative pain associated with ovariohysterectomy and castration in cats.

Dosage and Administration: Administer 0.5 mg/kg (0.05 mL/kg) IM.

Consult package insert for complete information and detailed instructions.

Storage: Store between 5 and 25°C in original packaging to protect from light. Do not freeze.

Side panel - French:

Ingrédient actif : Chaque ml contient 10 mg de chlorhydrate de méthadone.

Agents de conservation : Contient 1,0 mg/ml de méthyl parahydroxybenzoate et 0,2 mg/ml de propyl parahydroxybenzoate.

Indication :. Dans le cadre d'un protocole de prémédication, pour contrôler la douleur post-chirurgicale associée à l'ovario-hystérectomie et la castration chez les chats.

Posologie et Administration : Administrer 0,5 mg/kg (0,05 ml/kg) par la voie IM.

Consulter le feuillet pour les instructions détaillées.

Entreposage : Entreposer entre 5 et 25°C dans l'emballage original pour protéger de la lumière. Protéger du gel.

Back Panel:

Imported and distributed by/ Importé et distribué par : Dechra Veterinary Products Inc.,

1 Holiday Avenue, East Tower, Suite 345, Pointe-Claire, Québec, Canada, H9R 5N3

Lot/EXP: See bottom of carton / Voir ci-dessous.

Top Panel :

^NComfortan

Methadone Hydrochloride Injection / Chlorhydrate de méthadone injectable

^NComfortan

DIN xxxxxxxx

Methadone Hydrochloride Injection

Veterinary Use Only

Sterile 10 mg/mL

In Clinic Use Only

DESCRIPTION

Comfortan is clear colourless to pale yellow sterile aqueous solution for injection in cats containing the opioid analgesic methadone. It is a racemic mixture of two isomers: L-methadone and D-methadone.

ACTIVE INGREDIENT

Methadone hydrochloride 10 mg/mL

Preservatives

Methyl parahydroxybenzoate 1.0 mg/mL

Propyl parahydroxybenzoate 0.2 mg/mL

INDICATION

As a part of a pre-medication regimen, for the control of post-operative pain associated with ovariohysterectomy and castration in cats.

DOSAGE and ADMINISTRATION

Administer 0.5 mg/kg (0.05 mL/kg) intramuscularly.

Due to the variable individual response to methadone, cats should be monitored regularly to ensure sufficient efficacy for the desired duration of effect. In cats, pupil dilation is seen long after the analgesic effect has disappeared. It is therefore not an adequate parameter to assess clinical efficacy of the administered dose.

CONTRAINDICATIONS

Do not use in known cases of hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Do not use in animals with respiratory or cardiac failure.

Do not use in animals with liver and renal dysfunction.

CAUTIONS

Safety has not been established in cats less than 5 months of age.

Efficacy was demonstrated when methadone was used as a pre-medication as part of a complete anesthetic protocol in healthy cats.

The cat should be examined regularly to assess if additional analgesia is required. If pain control is not adequate, additional non-opioid analgesia should be considered.

Methadone may occasionally cause respiratory depression and, as with other opioid drugs, care should be taken when treating animals with impaired respiratory function, or animals that are receiving drugs that can cause respiratory depression. To ensure safe use of the product, treated animals should be monitored regularly, including examination of heart rate and respiratory rate.

As methadone is metabolised by the liver, its intensity and duration of action may be affected in animals with impaired liver function.

In case of renal, cardiac or hepatic dysfunction, or shock, there may be greater risk associated with the use of the product.

The effect of an opioid on head injury is dependent on the type and severity of the injury and the respiratory support supplied.

Methadone diffuses across the placenta. Studies in laboratory animals have shown adverse effects on reproduction. The safety of the product during pregnancy and lactation has not been assessed in cats. The use of the product is not recommended during pregnancy or lactation.

Methadone can potentiate the effects of analgesics, central nervous system inhibitors and substances that cause respiratory depression. Concomitant or subsequent use of methadone with other opioids may lead to lack of efficacy.

WARNINGS

Keep out of reach of children.

Methadone can cause respiratory depression. Avoid skin, eye and mouth contact, when handling the product. In cases of spillage onto the skin, or splashing into the eyes, wash immediately with large amounts of water.

People with known hypersensitivity to methadone should avoid contact with the product. Methadone has the potential to cause stillbirths. Pregnant women are advised not to handle the product.

In the case of accidental self-injection, seek medical advice immediately but DO NOT DRIVE as sedation may occur.

OVERDOSE

In case of overdoses (>2 mg/kg) the following signs can be observed: increased salivation, excitation, hind leg paralysis and loss of righting reflex. Seizures, and hypoxia were also recorded in some cats. A dose of 4 mg/kg is fatal in some cats. Respiratory depression has been described.

Methadone can be antagonised by a pure opioid antagonist.

ADVERSE REACTIONS

Although all adverse reactions are not reported, the following information is based on voluntary post-approval drug experience reporting. It is generally recognized that this results in significant under-reporting. The adverse events listed here reflect reporting and not necessarily causality. The following

adverse events are listed in decreasing order of frequency: apnea, dyspnea, tachypnea, hyperactivity, lip licking, vocalization, mydriasis and hyperthermia.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Methadone is structurally unrelated to other opium-derived analgesics and exists as a racemic mixture. Each enantiomer has a separate mode of action; the d-isomer non-competitively antagonises the NMDA receptor and inhibits norepinephrine reuptake; the l-isomer is a μ -opioid receptor agonist.

In cats, methadone is absorbed following intramuscular injection with peak values occurring at 65 (\pm 108.83) minutes. However, when the product is administered inadvertently subcutaneously (or in another poorly vascularised area) absorption will be slower. The mean terminal half-life is 10.5 (\pm 3.5) hours. Clearance is medium to low with a mean (sd) value of 9.06 (3.3) ml/kg/min. Methadone hydrochloride plasma concentrations do not directly correlate with effectiveness since the drug is distributed to the site of action.

Methadone is extensively protein bound (60% to 90%). Opioids are lipophilic and weak bases. These physiochemical properties favour intracellular accumulation. Consequently, opioids have a large volume of distribution, which greatly exceeds total body water. A small amount of the administered dose is excreted unchanged in the urine; the remainder is metabolised in the liver and subsequently excreted.

EFFICACY STUDIES

Efficacy was demonstrated in a blinded, positive controlled, single site study conducted in the United Kingdom using client or agent owned adult cats. In this study, 90 cats presenting for ovariohysterectomy or castration were randomly assigned to a treatment group. The study design had two arms, acepromazine (ACP) and medetomidine (MED), each of which enrolled 45 cats. In each arm of the study, 15 cats (7 males and 8 females) were assigned to one of the three opioid groups given with premedication agent ACP or MED. A total of 30 cats were assigned to the methadone (Comfortan, 0.5 mg/kg IM) group, whereas 30 cats were assigned to a second opioid group and another 30 cats were assigned to a third opioid group. The opioids were administered as premedication along with either ACP or MED. After the surgery, if pain was not controlled, cats would receive methadone (0.5 mg/kg IM) and a NSAID as rescue analgesia. Six hours after the premedication, all cats that did not receive rescue analgesia were administered methadone (0.5 mg/kg IM) and an NSAID 8 hours after the premedication. As a result, all 90 cats in this study were exposed to at least one dose of methadone and 30 cats received two doses of methadone. In the ACP arm, anesthesia was induced with alfaxalone IV whereas in the MED arm it was with propofol IV. Isoflurane was used to maintain anesthesia during surgery.

Assessment of pain was made before premedication, at time of IV catheterization, and post-operatively 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h and 20-24 h after premedication. Pain was assessed using a behavioural pain score recorded on a 100 Visual Analog Scale (VAS) with ends anchored at 0 = no pain and 100 = worst pain possible. Rescue analgesia was administered if pain scores \geq 50. Mechanical nociceptive thresholds were measured at the wound site (scrotum in male cats and left flank in female cats) using a Pressure Rate Onset Device.

In the ACP arm, pain scores were lower in males than females; pain scores were generally low throughout the study. There was no significant differences between treatment groups at any time

point. Of the seven cats, six females and one male, that needed rescue analgesia, 3 female cats were in the methadone group.

In the MED arm of the study, pain scores were lower in males than females. There was a significant difference between the 2 other opioid groups at 3 hours for females. Otherwise, there was no significant differences between groups at any other time point. Seven female and no male cats required rescue analgesia: 2 of the female cats were in the methadone group.

STORAGE

Store between 5 and 25°C in the original package to protect from light. Do not freeze. Contents should be used within 28 days after first use.

PRESENTATIONS

Multidose vials of 5 or 10 mL available.

Eurovet Animal Health B.V.

Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, The Netherlands

Imported and distributed by: **Dechra Veterinary Products Inc.**

1 Holiday Avenue, Tower East, Suite 345, Pointe-Claire, Québec, Canada H9R 5N3

NComfortan

DIN xxxxxxxx

Chlorhydrate de méthadone injectable

Usage vétérinaire seulement

Stérile 10 mg/ml

Usage clinique seulement

DESCRIPTION

Comfortan est une solution aqueuse stérile transparente incolore à jaune pâle pour injection chez les chats et renfermant l'analgésique opioïde méthadone. C'est un mélange racémique de deux énantiomères : L-méthadone et D-méthadone.

INGRÉDIENT ACTIF

Chlorhydrate de méthadone 10 mg/ml

Agents de conservation

Méthyl parahydroxybenzoate 1,0 mg/ml

Propyl parahydroxybenzoate 0,2 mg/ml

INDICATION

Dans le cadre d'un protocole de prémédication, pour contrôler la douleur post-chirurgicale associée à l'ovario-hystérectomie et la castration chez les chats.

POSOLOGIE et ADMINISTRATION

Administrer 0,5 mg/kg (0,05 ml/kg) par la voie intramusculaire.

Étant donnée la variabilité de la réponse individuelle à la méthadone, il convient de surveiller régulièrement les chats afin d'assurer une efficacité suffisante pendant la durée d'effet souhaitée. Chez les chats, une mydriase est observée longtemps après la disparition de l'effet analgésique. La mydriase n'est donc pas un bon paramètre pour évaluer l'efficacité clinique de la dose administrée.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité connue à l'ingrédient actif ou à l'un des excipients.

Ne pas administrer aux animaux présentant une insuffisance respiratoire ou cardiaque.

Ne pas administrer aux animaux présentant une dysfonction hépatique ou rénale.

PRÉCAUTIONS

L'innocuité n'a pas été établie chez les chats de moins de 5 mois d'âge.

L'efficacité a été démontrée lorsque la méthadone a été utilisée en prémédication dans le cadre d'un protocole anesthésique complet chez des chats en santé.

Les chats devraient être examinés régulièrement pour déterminer si une analgésie additionnelle est nécessaire. Si le contrôle de la douleur n'est pas adéquat, l'ajout d'un analgésique non-opioïde devrait être considéré.

La méthadone peut occasionnellement provoquer une dépression respiratoire et la prudence s'impose, comme avec les autres médicaments opioïdes, en cas de traitement d'animaux présentant une fonction respiratoire altérée ou d'animaux auxquels sont administrés des médicaments susceptibles de provoquer une dépression respiratoire. Pour garantir une administration sans danger du produit, les animaux traités doivent faire l'objet d'une surveillance régulière comprenant un examen de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire.

La méthadone étant métabolisée par le foie, son intensité et sa durée d'action peuvent être affectées chez les animaux présentant une fonction hépatique altérée.

En cas de dysfonction ou de choc rénal, cardiaque ou hépatique, le risque associé à l'administration du produit peut être augmenté.

L'effet d'un opioïde en cas de traumatisme crânien dépend du type et de la sévérité des lésions et de l'assistance respiratoire fournie.

La méthadone traverse la barrière hémato-placentaire. Des études menées sur des animaux de laboratoire ont démontré des effets indésirables sur la reproduction. L'innocuité du produit n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation chez les chats. L'utilisation du produit n'est pas recommandée pendant la gestation ou la lactation.

La méthadone peut potentialiser les effets des analgésiques, des inhibiteurs du système nerveux central et des substances qui provoquent une dépression respiratoire. L'usage de la méthadone simultanément ou consécutivement à d'autres opioïdes pourrait conduire à un manque d'efficacité.

MISES EN GARDE

Garder hors de la portée des enfants.

La méthadone peut provoquer une dépression. Éviter tout contact avec la peau, les yeux et la bouche en manipulant le produit. En cas de contact cutané ou de projection dans les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la méthadone doivent éviter tout contact avec le produit. La méthadone est susceptible de causer la mort fœtale in utero. Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler le produit.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin mais NE CONDUISEZ PAS en raison du risque de sédation.

SURDOSE

En cas de surdosage (> 2 mg/kg), les effets suivants peuvent être observés : hypersalivation, excitation, paralysie des membres postérieurs, perte du réflexe de redressement. Des convulsions et de l'hypoxie

ont également été notés chez certains chats. Une dose de 4 mg/kg est fatale chez certains chats. Une dépression respiratoire a été décrite.

La méthadone peut être antagonisée par un antagoniste pur opioïde.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Même s'il est reconnu que toutes les réactions indésirables ne sont pas rapportées, les informations suivantes au sujet des réactions indésirables sont basées sur le rapport volontaire de l'expérience suite à l'approbation du médicament. Il est généralement reconnu que cette méthode résulte en un taux de rapport qui sous-évalue significativement le taux réel de réactions indésirables aux médicaments. Il est à noter que les réactions indésirables suspectées listées ici reflètent le rapport et non la causalité. Les catégories de réactions indésirables sont listées en ordre décroissant de fréquence : apnée, dyspnée, tachypnée, hyperactivité, léchage des lèvres, vocalisation, mydriase et hyperthermie.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La méthadone ne possède pas de relation structurelle avec d'autres analgésiques dérivés de l'opium et se présente sous forme de mélange racémique. Chaque énantiomère possède un mode d'action distinct; le D-isomère antagonise de manière non compétitive le récepteur NMDA et inhibe la réabsorption de la norépinéphrine; le L-isomère est un agoniste du récepteur μ -opioïde.

La méthadone est absorbée après injection intramusculaire avec des taux maximums atteints à 65 (\pm 108.83) minutes. Cependant, en cas d'administration sous-cutanée accidentelle (ou dans une autre zone faiblement vascularisée), l'absorption sera plus lente. La demi-vie d'élimination moyenne est de 10.5 (\pm 3.5) heures. La clairance est moyenne à faible avec une valeur moyenne de 9,06 ml/kg/min (sd = 3,3 ml/kg/min). Les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de méthadone ne sont pas directement corrélées avec l'efficacité puisque le médicament est distribué au site d'action.

La méthadone est très liée aux protéines (60 à 90 %). Les opioïdes sont lipophiles et sont des bases faibles. Ces caractéristiques physico-chimiques favorisent l'accumulation intracellulaire. Par conséquent, les opioïdes possèdent un important volume de distribution qui dépasse largement l'eau corporelle totale. Une petite quantité de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine; le reste est métabolisé dans le foie puis excrété.

ÉTUDES D'EFFICACITÉ

L'efficacité a été démontrée dans une étude à l'aveugle avec contrôle positif se déroulant sur un seul site au Royaume Uni et impliquant des chats adultes de clients. Dans cette étude, 90 chats présentés pour une ovario-hystérectomie ou une castration ont été aléatoirement assignés à un groupe de traitement. L'étude présentait deux portions, une acépromazine (ACP) et l'autre médétomidine (MED), qui ont recruté chacune 45 chats. Dans chaque portion de l'étude, 15 chats (7 mâles et 8 femelles) ont été assignés à un des trois groupes d'opioïde donné avec l'agent de prémédication ACP ou MED. Un total de 30 chats ont été assignés au groupe méthadone (Comfortan, 0,5 mg/kg IM) alors que 30 chats ont été assignés au groupe du second opioïde et un autre 30 chats ont été assignés au groupe du troisième opioïde. Les opioïdes étaient administrés en prémédication avec l'ACP ou la MED. Après la chirurgie, si la douleur n'était pas contrôlée, les chats recevaient de la méthadone (0,5 mg/kg IM) et un AINS en analgésie de secours. Six heures après la prémédication, tous les chats n'ayant pas reçu

d'analgésie de secours recevaient une dose de méthadone (0,5 mg/kg IM) et un AINS 8 heures après la prémédication. Tous les 90 chats de cette étude ont donc été exposés à au moins une dose de méthadone et 30 ont reçu deux doses de méthadone. Dans la portion ACP, l'anesthésie a été induite avec l'alfaxalone IV alors que dans la portion MED c'était avec du propofol IV. L'isoflurane était utilisé pour le maintien de l'anesthésie durant la chirurgie.

L'évaluation de la douleur était faite avant la prémédication, au moment de la cathétérisation IV, et post-chirurgical 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h et 20-24 h après la prémédication. La douleur était évaluée au moyen d'un indice comportemental de douleur sur une échelle visuelle analogue allant de 0 = pas de douleur à 100 = la pire douleur possible. L'analgésie de secours était administrée si l'indice comportemental de douleur était ≥ 50 . Le seuil mécanique nociceptif était mesuré au niveau du site chirurgical (scrotum chez les mâles et flanc gauche chez les femelles) avec un appareil induisant une pression (Pressure Rate Onset Device).

Dans la portion ACP, les indices de douleur étaient plus faibles chez les mâles que chez les femelles; les indices de douleur étaient généralement faibles durant toute l'étude. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement à aucun moment. Des sept chats, 6 femelles et 1 mâle, ayant eu besoin d'analgésie de secours 3 femelles étaient dans le groupe méthadone.

Dans la portion MED de l'étude, les indices de douleur étaient plus faibles chez les mâles que chez les femelles. Il y avait une différence significative entre les groupes des deux autres opioïdes à 3 h pour les femelles. Cependant il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de traitement à aucun autre moment. Sept femelles et aucun mâle ont eu besoin d'analgésie de secours: 2 chattes dans le groupe méthadone.

ENTREPOSAGE

Entreposer entre 5 et 25°C dans l'emballage original pour protéger de la lumière. Protéger du gel. Le contenu devrait être utilisé dans les 28 jours après la première utilisation.

PRESENTATIONS

Flacons multidoses de 5 ou 10 ml disponibles.

Eurovet Animal Health B.V.

Handelsweg 25, 5531 AE Bladel, Pays-Bas

Importé et distribué par: **Dechra Veterinary Products Inc.**

1 avenue Holiday, Tour Est, Suite 345, Pointe-Claire, Québec, Canada H9R 5N3