

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT VETERINAIRE

MILTEFORAN 20 MG/ML SOLUTION BUVABLE POUR CHIENS

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substance(s) active(s) :

Miltéfosine..... 20 mg

Excipient(s) :

Composition qualitative en excipients et autres composants
Hydroxypropylcellulose
Propylène glycol
Eau purifiée

Solution buvable claire, incolore et visqueuse.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Chiens.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitemen t des signes cliniques de la leishmaniose canine, causée par *Leishmania infantum*.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en garde particulières

Les signes cliniques de la maladie commencent à fortement régresser immédiatement après le début du traitement et sont significativement réduits 2 semaines après le début du traitement.

Les signes cliniques continuent à s'améliorer pendant au moins 4 semaines après la fin du traitement.

La leishmaniose canine est une zoonose transmise par les phlébotomes (*Phlebotomus spp*), dont les chiens constituent le réservoir. Ce médicament vétérinaire n'a pas d'effet curatif et le parasite n'est pas complètement éliminé des ganglions lymphatiques et des autres tissus des chiens traités. Le traitement n'éradique pas le parasite chez les chiens et la maladie peut être fatale. Par conséquent, l'euthanasie peut être recommandée pour un animal en mauvais état général et/ou lorsque l'animal se trouve à proximité d'une personne immunodéprimée.

La prévention doit être une approche intégrée dans la gestion de la leishmaniose canine. Des insecticides topiques à longue durée d'action (spot-on ou colliers) doivent être appliqués aux chiens vivant ou voyageant dans des zones endémiques et doivent être maintenus pendant toute la période de risque d'exposition potentielle aux phlébotomes ou d'activité de ces derniers.

Il est également conseillé de garder le chien à l'intérieur pendant la saison des phlébotomes, du crépuscule à l'aube.

L'utilisation inutile de médicaments antiprotozoaires ou l'utilisation s'écartant des instructions données dans le RCP peut augmenter la pression de sélection et conduire à une efficacité réduite. La décision d'utiliser le médicament vétérinaire doit être fondée sur la confirmation du diagnostic de leishmaniose chez l'animal concerné.

Une résistance de *Leishmania infantum* ou des rechutes cliniques après un traitement à la miltéfosine ont été signalées chez des chiens et des humains.

En cas de suspicion de résistance à la miltéfosine, le chien infecté doit être traité avec des insecticides systémiques ou topiques appropriés s'il se trouve dans une zone endémique, afin de réduire le risque de propagation de parasites résistants.

Une résistance croisée a été démontrée entre la miltéfosine et l'amphotéricine B chez *Leishmania infantum*.

L'utilisation de ce médicament vétérinaire doit tenir compte des informations locales sur la sensibilité des parasites cibles, lorsqu'elles sont disponibles.

Il est recommandé de poursuivre les investigations dans les cas de résistance suspectée, en utilisant une méthode de diagnostic appropriée (par exemple, la PCR en temps réel). Une résistance confirmée doit être signalée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou aux autorités compétentes.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles

Il est recommandé de verser le médicament vétérinaire sur la nourriture de l'animal afin de s'assurer que l'estomac n'est pas vide avant l'administration et, par conséquent, de réduire les effets indésirables digestifs.

N'utiliser chez les chiens souffrant d'insuffisance hépatique et cardiaque sévère qu'en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

Si vous pensez que votre chienne est en gestation, demandez conseil à votre vétérinaire avant d'utiliser ce produit.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Ce médicament vétérinaire peut provoquer une irritation des yeux et de la peau. Éviter le contact avec la peau ou les muqueuses (y compris le contact main-bouche) et le contact avec les yeux (y compris le contact main-œil).

Un équipement de protection individuelle composé de gants et de lunettes doit être porté lors de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, laver et rincer abondamment à l'eau.

Si l'irritation de la peau ou des yeux persiste, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Ne pas laisser les chiens traités lécher les personnes immédiatement après la prise du médicament.

La miltéfosine a été signalée comme étant embryotoxique et foetotoxique et tératogène chez les animaux de laboratoire.

Le médicament vétérinaire ne doit pas être administré par des femmes enceintes ou susceptibles de l'être ou en âge de procréer.

La miltéfosine peut avoir des effets indésirables, en particulier sur le tractus gastro-intestinal après ingestion.

Éviter l'ingestion accidentelle (y compris le contact main-bouche), en particulier chez les enfants.

Refermer le flacon immédiatement après usage pour éviter que l'enfant n'accède au contenu. Ne pas laisser une seringue contenant la solution à la vue et à la portée des enfants.

Afin d'empêcher les enfants d'avoir accès aux seringues usagées, replacez la seringue sur son support d'origine immédiatement après utilisation. Remettez le flacon et la seringue dans l'emballage extérieur et conservez-les dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Évitez que les enfants aient accès à la nourriture contenant le médicament du chien. Afin d'empêcher les enfants d'y avoir accès, versez le médicament sur une partie de la nourriture et attendez que l'animal l'ait complètement consommée, puis administrerez le reste de la nourriture. Administrer le traitement hors de la vue et de la portée des enfants. Tout aliment contenant le médicament non consommé doit être immédiatement enlevé et le bol doit être soigneusement lavé. En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement

Sans objet.

Autres précautions

3.6 Effets indésirables

Chiens :

Très fréquent (> 1 animal / 10 animaux traités):	Vomissements*, diarrhées*
---	---------------------------

*Survenant dans les 5 à 7 jours suivant le début du traitement et généralement durant une période de 1 à 2 jours.

Ces effets sont réversibles à la fin du traitement sans l'aide d'un traitement spécifique.

Si ces effets indésirables apparaissent, informer immédiatement le vétérinaire. L'administration simultanée d'un antiémétique peut réduire les risques de survenue de ces effets indésirables.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Des études de laboratoire sur des rats et des lapins ont mis en évidence des effets tératogènes (rats), fœtotoxiques, embryotoxiques et maternotoxiques, ainsi que des effets sur la fertilité des mâles et des femelles (rats).

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et lactation chez les animaux reproducteurs

Gestation et lactation:

Ne pas utiliser durant la gestation et la lactation.

Fertilité:

Ne pas utiliser sur les animaux destinés à la reproduction.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie orale.

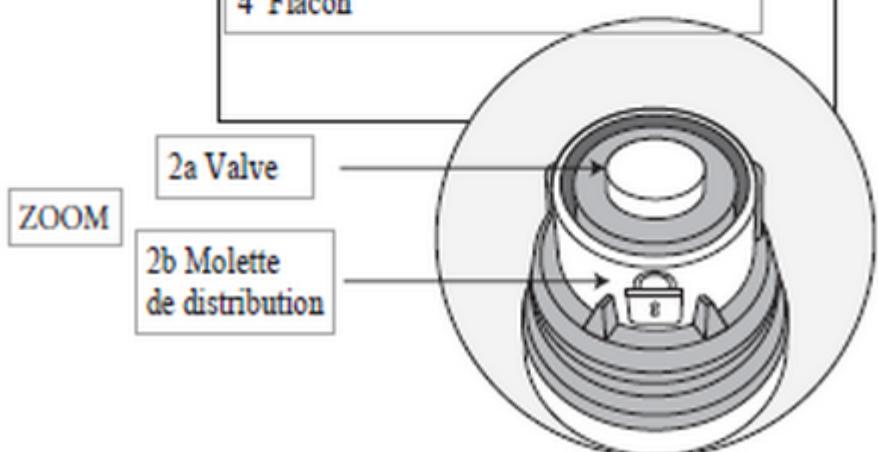
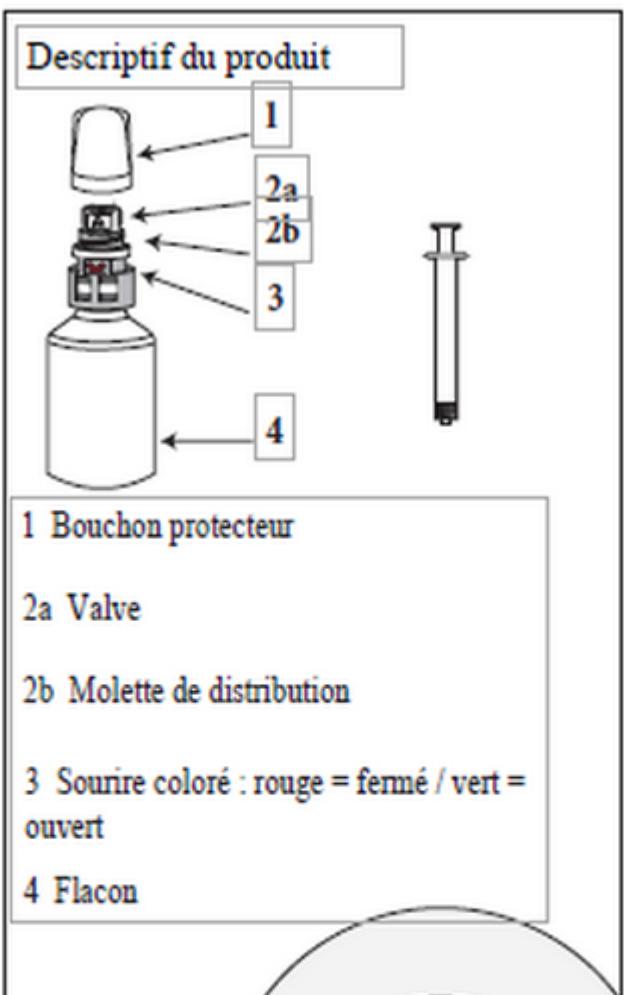
Le médicament vétérinaire doit être administré à raison de 2 mg/kg de poids corporel, ce qui correspond à 1 mL de solution buvable pour 10 kg de poids corporel. Le médicament doit être déposé sur une partie de l'aliment et proposé au chien une fois par jour pendant 28 jours. Une fois que l'animal a complètement consommé l'aliment contenant le médicament, le reste du repas peut lui être proposé.

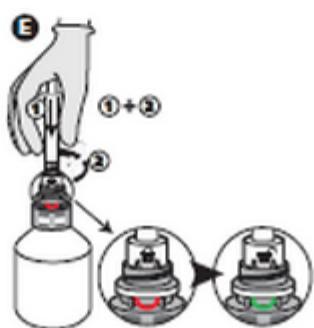
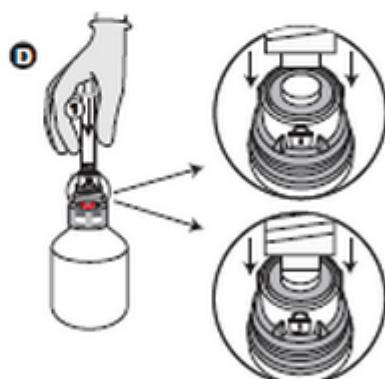
Le parasite étant également localisé dans les tissus profonds (moelle osseuse, ganglions lymphatiques, rate, foie), il est crucial de respecter la durée du traitement (28 jours) pour garantir l'efficacité du médicament vétérinaire.

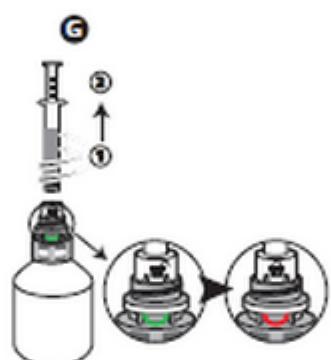
Pour garantir un dosage correct, le poids corporel doit être déterminé avec précision avant et pendant le traitement.

Un sous-dosage peut entraîner une utilisation inefficace et favoriser le développement d'une résistance.

La solution buvable est délivrée dans l'emballage décrit ci-dessous







- A. Porter des gants de protection avant de manipuler le médicament vétérinaire.
- B. Agiter vigoureusement le flacon avant utilisation.
- C. Dévisser le capuchon de protection.
- D. Insérer la seringue dans la partie supérieure blanche du capuchon (molette) en poussant fermement.

E. Tout en poussant, tourner la seringue vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que le sourire vert apparaisse.

1 + 2 simultanément

F. Aspirer le volume correct du médicament vétérinaire dans la seringue.

G. Dévisser la seringue du capuchon sans la pousser en la tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que le sourire rouge apparaisse à nouveau, puis continuer à tourner afin de détacher la seringue. Le système peut également être fermé en tournant manuellement la molette.

H. Revisser le capuchon protecteur. Ajouter la dose recommandée à la nourriture du chien. Il est recommandé de déposer la dose sur une partie de la nourriture du chien, d'attendre que l'animal ait complètement consommé l'aliment contenant le médicament, puis d'administrer le reste de la nourriture.

Remettre la seringue dans le support de l'emballage prévu à cet effet. Ne pas laver la seringue.

Retirez les gants de protection.

Pour assurer une administration correcte du médicament vétérinaire, veuillez-vous référer aux dessins explicatifs et à la vidéo : <https://player.vimeo.com/video/848683785?h=863f2b2f85>

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Une étude de surdosage avec une dose jusqu'à deux fois supérieure à la dose recommandée pendant 28 jours a montré des effets indésirables tels que des vomissements aigus.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Sans objet.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet

QP51DX07

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La miltéfosine a une activité antileishmanienne in-vitro et dans des modèles animaux contre *L. infantum*.

La miltéfosine a été décrite comme ayant un effet direct sur les parasites en interférant avec la biosynthèse des phospholipides et le métabolisme des alkyl-lipides, en affectant les cytochromes C oxydases mitochondrielles et en induisant une dépolarisation mitochondriale et une diminution des niveaux intracellulaires d'ATP, ainsi qu'une mort cellulaire de type apoptose.

Une résistance de *Leishmania infantum* à la miltéfosine a été rapportée chez les chiens et les humains. Une résistance croisée a été démontrée entre la miltéfosine et l'amphotéricine B chez *Leishmania infantum*. La résistance au médicament pourrait être due à une diminution de l'accumulation de miltéfosine dans le parasite *Leishmania* qui serait due soit à une augmentation de l'efflux du médicament, médiée par la surexpression du transporteur ABC P-glycoprotéine et/ou une diminution de l'absorption du médicament par l'inactivation de la machinerie de transport de la miltéfosine qui consiste en un transporteur de miltéfosine et sa sous-unité bêta.

Des mécanismes multifactoriels sont impliqués dans la résistance naturelle à la miltéfosine chez *L. infantum*, par exemple l'absence des gènes 3'nucléotidase/nucléase *NUC1* et *NUC2*.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale chez le chien, la miltéfosine est presque complètement absorbée avec une biodisponibilité absolue de 94%. La miltéfosine se caractérise par une demi-vie d'élimination lente ($t_{1/2}$ de 160 h) et une faible clairance plasmatique ($Cl = 0,04 \text{ ml/kg/min}$). Après une première dose thérapeutique de 2 mg/kg de poids vif chez des chiens nourris, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 5230 ng/ml avec un T_{max} de 6 heures.

Après des administrations répétées à la dose thérapeutique de 2 mg/kg de poids vif par jour pendant 28 jours à des chiens nourris, la C_{max} est d'environ 32582 ng/mL et l' AUC_{0-t} est de 649617 ng.h/mL après la dernière administration. Des administrations répétées du médicament vétérinaire pendant 28 jours conduisent à une accumulation avec un facteur de 7,65.

La miltéfosine est principalement éliminée par voie fécale et environ 10 % de la dose administrée est éliminée sous forme de substance mère dans les fèces. L'élimination de la miltéfosine par voie urinaire est négligeable.

Propriétés environnementales

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 12 semaines

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en polyéthylène téréphthalate (PET) équipé d'un bouchon d'échantillonnage en polypropylène (PP) avec un bouchon en silicium et d'une seringue en polypropylène (PP) de 3 mL graduée tous les 0,1 mL.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VIRBAC
1ERE AVENUE 2065 M L I D
06516 CARROS CEDEX
FRANCE

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FR/V/9024384 6/2024

Boîte de 1 flacon de 30 mL et 1 seringue
Boîte de 1 flacon de 60 mL et 1 seringue
Boîte de 1 flacon de 90 mL et 1 seringue

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

28/02/2024

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

28/02/2024

10. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).