

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Insistor 10 mg/ml solution injectable pour chiens et chats

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active :

Chlorhydrate de méthadone 10 mg
(équivalent à 8,9 mg de méthadone)

Excipients :

| Composition qualitative en excipients et autres composants | Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) | 1,0 mg |
| Parahydroxybenzoate de propyle | 0,2 mg |
| Chlorure de sodium | |
| Hydroxide de sodium (pour ajustement du pH) | |
| Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) | |
| Eau pour injection | |

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Chiens et chats

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

- Analgésie.
- Prémédication pour anesthésie générale ou neuroleptanalgésie en association avec un médicament neuroleptique.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'une insuffisance respiratoire avancée.
Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'une insuffisance hépatique et rénale sévère.

3.4 Mises en garde particulières

En raison de la réponse individuelle variable à la méthadone, les animaux doivent être surveillés régulièrement pour assurer une efficacité suffisante pendant la durée de l'effet désirée.
L'utilisation du médicament vétérinaire doit être précédée d'un examen clinique complet.

Chez le chat, la dilatation de la pupille est observée longtemps après la disparition de l'effet analgésique. Elle ne représente donc pas un paramètre adéquat pour évaluer l'efficacité clinique de la dose administrée.

Le lévrier anglais peut nécessiter des doses plus élevées que les autres races pour atteindre des concentrations plasmatiques efficaces.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

La méthadone peut causer occasionnellement une dépression respiratoire et il convient, comme avec les autres médicaments opioïdes, de prendre des précautions lors du traitement d'animaux montrant des difficultés respiratoires et d'animaux traités par des médicaments susceptibles d'induire une dépression respiratoire. Afin d'assurer une utilisation sûre du médicament vétérinaire, les animaux traités doivent être surveillés régulièrement, y compris avec un examen du rythme cardiaque et respiratoire.

La méthadone étant métabolisée par le foie, l'intensité et la durée de son effet peuvent être affectées chez les animaux souffrant de troubles hépatiques.

En cas de troubles rénaux, hépatiques ou cardiaques ou de choc, le risque associé à l'utilisation du médicament vétérinaire peut être majoré.

La sécurité de la méthadone n'a pas été démontrée chez le chien de moins de 8 semaines et le chat de moins de 5 mois.

L'effet des opioïdes sur les blessures à la tête dépend du type et de la gravité de la blessure ainsi que de l'assistance respiratoire apportée.

La sécurité n'a pas été totalement évaluée chez le chat dans un état clinique critique. En raison du risque d'excitation, la prudence est de rigueur en cas d'administration répétée chez le chat.

Le rapport risques/bénéfices associé à l'utilisation du médicament vétérinaire doit être évalué par le vétérinaire traitant.

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

La méthadone peut causer une dépression respiratoire consécutive à un contact cutané et une auto-injection accidentelle. Éviter le contact avec la peau, les yeux et la bouche et porter des gants imperméables lors de la manipulation du médicament vétérinaire. En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver immédiatement à grande eau. Retirer les vêtements contaminés.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la méthadone doivent éviter le contact avec ce médicament vétérinaire. La méthadone peut éventuellement causer une mortinatalité. Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler le médicament vétérinaire.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette, mais NE CONDUISEZ PAS, car une sédation est possible.

Pour le médecin : la méthadone est un opioïde dont la toxicité peut causer des effets cliniques, y compris une dépression respiratoire, une apnée, une sédation, une hypotension et un coma. En cas de dépression respiratoire, une ventilation contrôlée doit être initiée. L'administration de naloxone, un antagoniste des opioïdes, est recommandée pour contrer les symptômes.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Chats :

| | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) : | Dépression respiratoire Léchage des lèvres ¹ , Défécation involontaire ¹ , Diarrhée ¹ |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Excitation ¹ , Vocalisation ¹ Miction ¹ Mydriase ¹ , Hypersensibilité à la douleur Hyperthermie ¹ |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Toutes les réactions ont été transitoires.

¹Doux

Chiens :

| | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) : | Dépression respiratoire, Halètement ¹ , Respiration irrégulière ¹ Bradycardie Léchage des lèvres ¹ , Hypersalivation ¹ , Défécation involontaire ² Vocalisation ¹ Hypothermie ¹ Miction ² Tremblements ¹ , Regard fixe ¹ |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Toutes les réactions ont été transitoires.

¹Doux

²Occasionnel dans l'heure suivant l'administration de la dose.

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

Gestation et lactation :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et lactation.

La méthadone diffuse à travers le placenta.

Des études menées sur des animaux de laboratoire ont mis en évidence des effets indésirables sur la reproduction.

L'utilisation du médicament vétérinaire n'est pas recommandée durant la gestation et la lactation.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Pour l'utilisation concomitante avec des neuroleptiques, voir rubrique 3.9.

La méthadone peut potentialiser les effets des analgésiques, des inhibiteurs du système nerveux central et des molécules susceptibles d'induire une dépression respiratoire. L'utilisation concomitante ou consécutive de ce médicament vétérinaire avec la buprénorphine peut conduire à un manque d'efficacité.

3.9 Voies d'administration et posologie

Chiens : Utilisation intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Chats : Utilisation intramusculaire.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel/vif doit être déterminé aussi précisément que possible.

Analgésie

Chien : 0,5 à 1 mg de méthadone HCl par kg de poids corporel, en s.c., i.m. ou i.v. (correspondant à 0,05 - 0,1 ml/kg)

Chat : 0,3 à 0,6 mg de méthadone HCl par kg de poids corporel, en i.m. (correspondant à 0,03 - 0,06 ml/kg)

Afin d'assurer la précision de la posologie chez le chat, une seringue correctement calibrée doit être utilisée pour administrer le médicament vétérinaire.

La réponse individuelle à la méthadone étant variable et dépendant partiellement du dosage, de l'âge du patient, des différences individuelles au niveau de la sensibilité à la douleur et de la condition générale, la dose optimale doit être choisie individuellement.

Chez le chien, l'effet commence 1 heure après l'administration sous-cutanée, approximativement 15 minutes après l'injection intramusculaire et 10 minutes après l'injection intraveineuse. La durée de l'effet est approximativement de 4 heures suivant l'administration intramusculaire ou intraveineuse.

Chez le chat, suite à une administration intramusculaire, l'effet commence après 15 minutes et la durée de l'effet est de 4 heures en moyenne.

L'animal doit être examiné régulièrement pour évaluer si une analgésie additionnelle est nécessaire par la suite.

Prémédication et/ou neuroleptanalgie

Chien :

Méthadone HCl 0,5-1 mg/kg poids corporel, en i.v., s.c. ou i.m. (correspondant à 0,05 - 0,1 ml/kg)

Exemples d'associations :

- Méthadone HCl 0,5 mg/kg de poids corporel, en i.v. (correspondant à 0,05 ml/kg) + midazolam ou diazépam par ex.
Induction par propofol, entretien par isoflurane avec oxygène.
- Méthadone HCl 0,5 mg/kg de poids corporel, en i.v. (correspondant à 0,05 ml/kg) + acépromazine par ex.
Induction par thiopentone ou propofol en fonction de l'effet, entretien avec isoflurane dans l'oxygène ou induction avec diazépam et kétamine.
- Méthadone HCl 0,5 -1,0 mg/kg de poids corporel, en i.v. ou i.m. (correspondant à 0,05 à 0,1 ml/kg), + α_2 -agoniste (par ex. xylazine ou médétomidine)
Induction par propofol, entretien avec isoflurane dans l'oxygène en association avec le fentanyl ou protocole d'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) : entretien avec propofol en association avec le fentanyl.

Protocole TIVA : induction par le propofol, jusqu'à obtention de l'effet. Entretien avec le propofol et le rémifentanyl.

La compatibilité physico-chimique n'a été démontrée qu'entre les dilutions 1:5 et les solutions pour perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9 %, solution de Ringer, solution de Ringer lactate et glucose à 5 %.

Chat :

- Méthadone HCl 0,3 à 0,6 mg/kg de poids corporel, en i.m. (correspondant à 0,03 - 0,06 ml/kg)
 - Induction avec une benzodiazépine (par ex. midazolam) et une molécule dissociante (par ex. kétamine).
 - Avec un tranquillisant (par ex. acépromazine) et un AINS (méloxicam) ou un sédatif (par ex. α_2 -agoniste).
 - Induction avec le propofol, entretien avec isoflurane dans l'oxygène.

Les doses dépendent du degré souhaité d'analgésie et de sédation, de la durée souhaitée de l'effet et de l'utilisation concomitante d'autres analgésiques et anesthésiques.

Lors d'une utilisation en association avec d'autres médicaments vétérinaires, une posologie plus faible peut être utilisée.

Pour une utilisation sûre avec d'autres médicaments vétérinaires, il convient de se référer à la littérature correspondant aux médicaments en question.

Le bouchon ne doit pas être ponctionné plus de 20 fois.

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

Un surdosage de 1,5 fois conduit aux effets décrits dans la rubrique 3.6.

Chat : en cas de surdosage (> 2 mg/kg), les signes suivants peuvent être observés : augmentation de la salivation, excitation, paralysie des pattes arrière et perte du réflexe de redressement. Des crises, des convulsions et une hypoxie ont été notées chez le chat. Une dose de 4 mg/kg pourrait être fatale chez le chat. Une dépression respiratoire a été décrite.

Chien : une dépression respiratoire a été décrite.

La méthadone peut être antagonisée par la naloxone. La naloxone doit être administrée jusqu'à obtention de l'effet. Une dose initiale de 0,1 mg/kg administrée par voie intraveineuse est recommandée.

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

3.12 Temps d'attente

Sans objet.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QN02AC90

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La méthadone est structurellement non apparentée aux autres analgésiques dérivés de l'opium et existe en tant que mélange racémique. Chaque énantiomère a un mode d'action différent ; l'isomère D est un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA et inhibe la recapture de la norépinéphrine ; l'isomère l est un agoniste des récepteurs μ aux opiacés.

Il en existe deux sous-types : μ_1 et μ_2 . On pense que les effets analgésiques de la méthadone sont relayés par les deux sous-types (μ_1 et μ_2). Le sous-type μ_2 semble relayer la dépression respiratoire et l'inhibition de la motilité gastro-intestinale. Le sous-type μ_1 induit une analgésie supraspinale et les récepteurs μ_2 une analgésie spinale.

La méthadone a la capacité d'induire une analgésie profonde. Elle peut également être utilisée en prémédication et participer à l'induction de la sédation en association avec des tranquillisants ou des sédatifs. La durée de l'effet peut varier entre 1,5 et 6,5 heures. Les opioïdes induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. De très fortes doses peuvent conduire à des convulsions.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Chez le chien, la méthadone est très rapidement absorbée (T_{max} 5-15 min) après une injection intramusculaire de 0,3 à 0,5 mg/kg. La T_{max} a tendance à être retardée à de fortes doses, ce qui indique que l'augmentation de la dose a tendance à prolonger la phase d'absorption. La vitesse et l'intensité de l'exposition systémique des chiens à la méthadone semblent se caractériser par une cinétique dose-dépendante (linéaire) après une administration intramusculaire. La biodisponibilité est élevée et se situe entre 65,4 et 100 %, avec une moyenne estimée à 90 %. Après une administration sous-cutanée de 0,4 mg/kg, la méthadone est absorbée plus lentement (T_{max} 15 - 140 min) et la biodisponibilité est de 79 ± 22 %.

Chez le chien, le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) a été de 4,84 et de 6,11 l/kg chez les mâles et les femelles respectivement. La demi-vie terminale se situe entre 0,9 à 2,2 heures suivant l'administration intramusculaire et est indépendante de la dose et du sexe. La demi-vie terminale peut être légèrement plus longue après une administration intraveineuse. La demi-vie terminale se situe

entre 6,4 et 15 heures suivant une administration sous-cutanée. La clairance plasmatique totale (CL) de la méthadone suivant une administration intraveineuse est élevée : de 2,92 à 3,56 l/h/kg ou environ 70 % à 85 % de la fraction d'éjection plasmatique cardiaque chez le chien (4,18 l/h/kg).

Chez le chat, la méthadone est également rapidement absorbée suivant une injection intramusculaire (le pic survient à 20 minutes), cependant, si le médicament vétérinaire est administré par voie sous-cutanée par inadvertance (ou dans une autre zone faiblement vascularisée), l'absorption sera plus lente. La demi-vie terminale est de l'ordre de 6 à 15 heures. La clairance est moyenne à faible avec une valeur moyenne (sd) de 9,06 (3,3) ml/kg/min.

La méthadone est largement liée aux protéines (60 % à 90 %). Les opioïdes sont lipophiles et sont également des bases faibles. Ces propriétés physicochimiques favorisent l'accumulation intracellulaire. Par conséquent, les opioïdes ont un volume de distribution important qui excède largement l'eau totale du corps. Une petite partie (3 % à 4 % chez le chien) de la dose administrée est excrétée sans modification dans les urines; le reste est métabolisé dans le foie et excrété ensuite.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires sauf les solutions de perfusion indiquées dans la rubrique 3.9.

Ce médicament vétérinaire est incompatible avec les liquides injectables contenant du méloxicam ou toute autre solution non aqueuse.

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 : 28 jours.

Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : la stabilité chimique et physique des dilutions a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C, à l'abri de la lumière. Pour des raisons microbiologiques, les dilutions doivent être utilisées immédiatement.

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation en ce qui concerne la température.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre transparent, bouchon en caoutchouc chlorobutylique gris pelliculé et opercule en aluminium/plastique.

Taille des conditionnements : 1x 5 ml, 5 x 5 ml, 1x 10 ml, 5 x 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

VetViva Richter GmbH

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

BE-V531386

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 21/06/2018

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

16/04/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

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>).