

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT VETERINAIRE

INSISTOR SOLUTION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substance active :

Chlorhydrate de méthadone 10 mg

(Equivalent à 8,9 mg de méthadone (sous forme de chlorhydrate))

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	/
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)	/
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)	/
Eau pour préparations injectables	/

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 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 présentant une insuffisance respiratoire avancée.

Ne pas utiliser chez les animaux présentant un dysfonctionnement hépatique ou rénal sévère.

3.4 Mises en garde particulières

En raison de la variabilité de la réponse individuelle à la méthadone, il convient de surveiller régulièrement les animaux afin d'assurer une efficacité suffisante pendant la durée de l'effet souhaitée.

L'administration du médicament vétérinaire doit être précédée d'un examen clinique approfondi.

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

Le Greyhound (ou 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 provoquer 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 de garantir une administration sans danger du médicament vétérinaire, 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, l'intensité et la durée de son effet peuvent être affectées chez les animaux présentant une insuffisance hépatique.

En cas de dysfonctionnement rénal, hépatique ou cardiaque ou de choc, le risque associé à l'utilisation du médicament vétérinaire peut être majoré.

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

L'effet des opioïdes sur les traumatismes crâniens dépend du type et de la gravité de la lésion ainsi que de l'assistance respiratoire apportée.

L'innocuité n'a pas été totalement évaluée chez le chat dont le pronostic vital est engagé. En raison du risque d'excitation,

des administrations répétées chez le chat doivent être réalisées avec précaution.

Le rapport bénéfice/risque 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 provoquer une dépression respiratoire après contact cutané ou après 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 cutané ou de projection oculaire, 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 est susceptible de provoquer une mortinatalité. Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler ce 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, en raison du risque de sédation.

POUR LES MÉDECINS : la méthadone est un opioïde dont la toxicité peut provoquer 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 instaurée. L'administration de naloxone, un antagoniste des opioïdes, est recommandée pour contrer les symptômes.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement

Sans objet.

Autres précautions

3.6 Effets indésirables

Chats :

Très fréquent (> 1 animal / 10 animaux traités) :	Dépression respiratoire Léchage des babines ¹ , défécation involontaire ¹ , diarrhée ¹ Excitation ¹ , vocalisation ¹ Miction ¹ Mydriase ¹ , hyperalgésie, Hyperthermie ¹
--	---

Toutes ces réactions ont été transitoires.

¹ réactions modérées.

Chiens :

Très fréquent (> 1 animal / 10 animaux traités) :	Dépression respiratoire, halètement ¹ , respiration irrégulière ¹ Bradycardie Léchage des babines ¹ , salivation ¹ , défécation involontaire ² Vocalisation ¹ Hypothermie ¹ Miction ² Regard fixe ¹ , tremblements ¹
--	--

Toutes ces réactions ont été transitoires.

¹ réactions modérées.

² réactions occasionnellement notées pendant la première heure suivant l'administration.

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 de lactation. La méthadone traverse la barrière placentaire.

Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré 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 substances susceptibles d'induire une dépression respiratoire. L'utilisation de ce médicament vétérinaire concomitamment ou consécutivement avec la buprénorphine peut conduire à un manque d'efficacité.

3.9 Voies d'administration et posologie

Chiens : voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Chats : voie intramusculaire.

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible.

Analgésie

Chiens : 0,5 à 1 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (correspondant à 0,05 - 0,1 mL/kg).

Chats : 0,3 à 0,6 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intramusculaire (correspondant à 0,03 - 0,06 mL/kg).

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

La réponse individuelle à la méthadone étant variable et dépendant partiellement du dosage, de l'âge de l'animal, des différences individuelles au niveau de la sensibilité à la douleur et de l'état général, la posologie optimale doit être choisie individuellement.

Chez le chien, l'effet apparaît 1 heure après administration sous-cutanée, approximativement 15 minutes après injection intramusculaire et 10 minutes après 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 apparaît après 15 minutes et la durée de l'effet est de 4 heures en moyenne.

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

Prémédication et/ou neuroleptanalgésie

Chiens : 0,5 – 1 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse (correspondant à 0,05 - 0,1 mL/kg).

Exemples d'associations :

0,5 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intraveineuse (correspondant à 0,05 mL/kg) + midazolam ou diazépam par ex.

Induction au propofol, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène.

0,5 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intraveineuse (correspondant à 0,05 mL/kg) + acépromazine par ex.

Induction au thiopental ou au propofol jusqu'à effet, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène ou induction avec du diazépam et de la kétamine.

0,5 – 1 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intraveineuse ou intramusculaire (correspondant à 0,05 à 0,1 mL/kg), + α_2 -agoniste (par ex. xylazine ou médétomidine).

Induction au propofol, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène, en association avec du fentanyl ou un protocole

d'anesthésie intraveineuse totale (TIVA) : entretien au propofol en association avec le fentanyl.

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

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

Chats : 0,3 – 0,6 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intramusculaire (correspondant à 0,03 - 0,06 mL/kg).

Induction avec une benzodiazépine (par ex. midazolam) et un dissociatif (par ex. kétamine).

Avec un tranquillisant (par ex. acépromazine) et un A.I.N.S. (méloxicam) ou un sédatif (par ex. α_2 -agoniste).

Induction au propofol, entretien à l'isoflurane mélangé à 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 sans danger 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.

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

Chiens : 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

Administration exclusivement réservée au vétérinaire. Délivrance interdite au public.

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 se présente sous forme de mélange racémique. Chaque énantiomère possède 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 -opioïde.

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) alors que le sous-type μ_2 semble induire une dépression respiratoire et une 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 contribuer 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 les chiens, la méthadone est très rapidement absorbée ($T_{\max}$ 5-15 min) après une injection intramusculaire de 0,3 à 0,5 mg/kg. Le $T_{\max}$ a tendance à être retardé à de fortes doses, ce qui indique que l'augmentation de la dose tend à prolonger la phase d'absorption. Le taux et l'importance de l'exposition systémique des chiens à la méthadone semblent se caractériser par une cinétique indépendante de la dose (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 les chiens, le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) était 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 du débit cardiaque chez le chien (4,18 L/h/kg).

Chez les chats, la méthadone est également rapidement absorbée après injection intramusculaire (la $C_{\max}$ est atteinte en 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 se situe entre 6 et 15 heures. La clairance est moyenne à faible avec une valeur moyenne (sd) de 9,06 (3,3) mL/kg/min.

La méthadone est très liée aux protéines (60 % à 90 %). Les opioïdes sont lipophiles et sont des bases faibles. Ces propriétés physico-chimiques favorisent l'accumulation intracellulaire. Par conséquent, les opioïdes ont un volume de distribution important qui excède largement l'eau corporelle totale. Une petite quantité (3 % à 4 % chez le chien) de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine ; le reste est métabolisé dans le foie puis excrété.

Propriétés environnementales

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. D'un point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement.

5.3 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre incolore

Bouchon caoutchouc chlorobutyle

Capsule aluminium pull off

Capsule aluminium plastique flip off

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

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

FR/V/6024644 8/2018

Boîte de 1 flacon de 5 mL

Boîte de 5 flacons de 5 mL

Boîte de 1 flacon de 10 mL

Boîte de 5 flacons de 10 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

26/07/2018

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

06/05/2025

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>).