**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

# A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boite carton (5 mL, 5x5 mL, 10 mL, 5x10 mL)**

## 1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Insistor solution injectable

Chlorhydrate de méthadone

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chlorhydrate de méthadone 10 mg/mL

## 3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

5 mL, 5 x 5 mL, 10 mL, 5 x 10 mL

## 4. ESPÈCES CIBLES

Chiens et chats

## 5. INDICATIONS

## 6. VOIES D'ADMINISTRATION

Chiens : i.v., i.m., s.c.
Chats : i.m.

## 7. TEMPS D'ATTENTE

## 8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours par …….

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

## 10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »

L'injection accidentelle est dangereuse.
Lire la notice avant utilisation.

## 11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »

À usage vétérinaire uniquement.

## 12. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

VetViva Richter (logo)

## 14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FR/V/6024644 8/2018

## 15. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES UNITÉS DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE PETITE TAILLE**

**Ètiquette : 5 mL, 10 mL**

## 1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Insistor

Chiens, chats

## 2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES

Chlorhydrate de méthadone 10 mg/mL

## 3. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

## 4. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

5 mL
10 mL

VetViva Richter (logo)

## B. NOTICE

**NOTICE**

## 1. Nom du médicament vétérinaire

Insistor solution injectable pour chiens et chats

## 2. Composition

Chaque mL contient :

**Substance(s) active(s) :**
Chlorhydrate de méthadone …… 10 mg
(Èquivalant à 8,9 mg de méthadone)

**Excipients :**
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) …… 1,0 mg
Parahydroxybenzoate de propyle …… 0,2 mg

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

## 3. Espèces cibles

Chiens et chats.

## 4. Indications d'utilisation

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

## 5. 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.

## 6. Mises en garde particulières

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.

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 vétériniare 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.

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.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
Pour l'utilisation concomitante avec des neuroleptiques, voir rubrique « Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration ».
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.

Surdosage
Un surdosage de 1,5 fois conduit aux effets décrits dans la rubrique « Effets indésirables ».
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.

Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi
Administration exclusivement réservée aux vétérinaires. Délivrance interdite au public.

Incompatibilités majeures
Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires sauf les solutions de perfusion indiquées dans la rubrique « Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration ».
Ce médicament vétérinaire est incompatible avec les liquides injectables contenant du méloxicam ou toute autre solution non aqueuse.

## 7. 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 fixe1 et 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. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou son représentant local en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification :
Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV)
https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/.

## 8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration

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 apparait 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 apparait 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), + $\alpha_2$-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 rémifentanil.
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. $\alpha_2$-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, 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.

## 9. Indications nécessaires à une administration correcte

Voir paragraphe « Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration ».

## 10. Temps d'attente

Sans objet.

## 11. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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 le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette ou la boîte après Exp. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

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.

## 12. Précautions particulières d'élimination

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

Utiliser des 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. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

## 13. Classification des médicaments vétérinaires

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

## 14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations

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.

## 15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

{MM/AAAA}

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).

## 16. Coordonnées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant responsable de la libération des lots :

VetViva Richter GmbH
Durisolstrasse 14
4600 Wels
Autriche

Représentants locaux et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés :

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Axience
Tour essor
14, rue Scandicci
93500 Pantin
Tel : 01 41 83 23 10
Email : pharmacovigilance@axience.fr