

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Comfortis 90 mg comprimés à croquer pour chiens et chats  
Comfortis 140 mg comprimés à croquer pour chiens et chats  
Comfortis 180 mg comprimés à croquer pour chiens et chats  
Comfortis 270 mg comprimés à croquer pour chiens et chats  
Comfortis 425 mg comprimés à croquer pour chiens et chats  
Comfortis 665 mg comprimés à croquer pour chiens  
Comfortis 1040 mg comprimés à croquer pour chiens  
Comfortis 1620 mg comprimés à croquer pour chiens

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient :

### Principe actif :

Comfortis 90 mg	spinosad 90 mg
Comfortis 140 mg	spinosad 140 mg
Comfortis 180 mg	spinosad 180 mg
Comfortis 270 mg	spinosad 270 mg
Comfortis 425 mg	spinosad 425 mg
Comfortis 665 mg	spinosad 665 mg
Comfortis 1040 mg	spinosad 1040 mg
Comfortis 1620 mg	spinosad 1620 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à croquer.

Comprimés non rainurés brun à marron, ou bigarrés, ronds, plats, à bords biseautés, avec une face unie et l'autre comportant un numéro embossé, comme indiqué ci-dessous :

140 mg : 4222  
425 mg : 4229  
1040 mg : 4231  
1620 mg : 4227

Comprimés non rainurés brun à marron, ou bigarrés, ronds, plats, à bords biseautés, avec une face unie et l'autre comportant un numéro gravé, comme indiqué ci-dessous :

90 mg : 4221  
270 mg : 4223  
665 mg : 4230

Comprimés non rainurés brun à marron, ou bigarrés avec des particules plus sombres incrustées, ronds, plats, à bords biseautés, avec une face unie et l'autre comportant un numéro embossé et une ligne au-dessus:

180 mg : 4228

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Espèces cibles**

Chiens et chats.

### **4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles**

Chiens et chats : traitement et prévention des infestations par les puces (*Ctenocephalides felis*).

L'effet préventif contre une réinfestation résulte de l'action adulticide et de la réduction de la production d'œufs. L'effet persiste jusqu'à quatre semaines après une seule administration du produit.

Le médicament vétérinaire peut entrer dans le cadre d'une stratégie thérapeutique de contrôle de la Dermatite Allergique aux Piqûres de Puces (DAPP).

### **4.3 Contre-indications**

Ne pas utiliser chez les chiens ou les chats âgés de moins de 14 semaines.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

### **4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

Le médicament vétérinaire doit être administré pendant ou immédiatement après l'ingestion de nourriture. La durée d'efficacité peut diminuer en cas d'administration de la dose dans un estomac vide.

Tous les chiens et chats du foyer doivent être traités.

Dans le cas de l'animal de compagnie, les puces infestent souvent le panier, le couchage et les zones de repos de l'animal, notamment les tapis et les tissus d'ameublement, qui doivent être traités en cas d'infestation massive et en début de traitement avec un insecticide adapté, et aspirés régulièrement.

Des puces peuvent être visibles pendant une période après l'administration de la dose en raison de l'émergence de puces adultes issues des pupes déjà présentes dans l'environnement. Des traitements mensuels réguliers avec Comfortis rompent le cycle de vie des puces et peuvent être nécessaires au contrôle de la population de puces dans les foyers contaminés.

### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

#### Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Utiliser avec prudence chez les chiens et les chats présentant une épilepsie préexistante.

La posologie ne peut être précisément respectée pour les chiens pesant moins de 1,3 kg et les chats pesant moins de 1,2 kg. L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée pour les chiens et les chats en dessous de ces poids.

Suivre la posologie recommandée mais ne pas la dépasser (voir rubrique 4.10 pour plus d'informations concernant le surdosage).

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

Une ingestion accidentelle peut entraîner des réactions indésirables.

Les enfants ne doivent pas entrer en contact avec le médicament vétérinaire.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Lavez-vous les mains après utilisation.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

##### Chiens

Chez les chiens, les vomissements sont un effet indésirable fréquemment observé ; ils surviennent dans les 48 heures suivant l'administration et une action locale sur l'intestin grêle semble en être la cause la plus probable. Le jour même ou le jour suivant l'administration de spinosad à une dose de 45 à 70 mg/kg de masse corporelle, l'incidence de vomissements observée dans l'essai clinique était de 5,6%, 4,2% et 3,6% respectivement au bout du premier, du deuxième et du troisième mois de traitement. L'incidence de vomissements observée au bout des premier et deuxième mois de traitement était plus élevée (8%) chez les chiens dont la posologie employait la dose la plus forte. Dans la majorité des cas, les vomissements constituaient un événement passager, léger et n'exigeant pas de traitement symptomatique.

Les autres réactions indésirables chez les chiens étaient peu fréquentes ou rares et incluaient léthargie, anorexie, diarrhée, ataxie et convulsions.

##### Chats

Chez les chats, les vomissements sont un effet indésirable fréquemment observé, se produisant dans les 48 heures suivant l'administration et sont très probablement causés par un effet local sur l'intestin grêle. Le jour même, ou le jour suivant l'administration de spinosad à une dose de 50 à 75 mg/kg de masse corporelle, l'incidence de vomissement observée dans le cadre de l'essai mené sur le terrain à l'échelle mondiale était située entre 6% et 11% lors des 3 premiers mois du traitement. Dans la majorité des cas, les vomissements constituaient un événement passager, léger, n'exigeant pas de traitement symptomatique.

Les autres réactions indésirables fréquemment observées chez les chats étaient la diarrhée et l'anorexie. La léthargie, la perte de vitalité et la salivation étaient peu fréquents. Les convulsions étaient des effets indésirables rares.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000, y compris les cas isolés).

#### **4.7 Utilisation en cas de grossesse, de lactation ou de ponte**

##### Grossesse:

Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques,

L'innocuité du spinosad n'a pas été établie avec certitude chez les chiennes en gestation. L'innocuité du spinosad n'a pas été évaluée chez les chattes en gestation.

##### Lactation:

Le spinosad est excrété dans le colostrum et le lait des chiennes qui allaitent, et l'on suppose que le spinosad est excrété dans le colostrum et le lait des chattes qui allaitent. Son innocuité pour les chiots et les chatons allaités n'ayant pas été établie, le médicament ne doit être utilisé pendant la gestation ou la lactation qu'après évaluation bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

#### Fertilité:

Des études de laboratoire sur des rats et des lapins n'ont pas mis en évidence d'effet sur la capacité de reproduction chez les mâles et les femelles.

L'innocuité du médicament n'a pas été établie chez les chiens et les chats mâles reproducteurs.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Le spinosad s'est révélé être un substrat de la glycoprotéine P ou PGP. Le spinosad est donc susceptible d'interagir avec d'autres substrats (par ex. digoxine, doxorubicine) et pourrait potentialiser les effets indésirables de ces molécules ou compromettre leur efficacité.

Les rapports post-commercialisation, suite à l'utilisation concomitante hors-AMM de doses élevées d'ivermectine et de Comfortis, ont fait état de tremblements/secousses musculaires, salivation/hypersialie, convulsions, ataxie, mydriase, cécité et désorientation chez les chiens.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Par voie orale

Le médicament vétérinaire doit être administré pendant ou immédiatement après l'ingestion de nourriture.

#### Chiens:

Le médicament vétérinaire doit être administré conformément au tableau suivant, afin de garantir une dose de 45 à 70 mg par kilogramme de poids corporel du chien:

<b>Poids corporel du chien (kg)</b>	<b>Nombre de comprimés et dosage du comprimé (mg de spinosad)</b>
1,3 à 2,0	1 comprimé de 90 mg
2,1 à 3,0	1 comprimé de 140 mg
3,1 à 3,8	1 comprimé de 180 mg
3,9 à 6,0	1 comprimé de 270 mg
6,1 à 9,4	1 comprimé de 425 mg
9,5 à 14,7	1 comprimé de 665 mg
14,8 à 23,1	1 comprimé de 1040 mg
23,2 à 36,0	1 comprimé de 1620 mg
36,1 à 50,7	1 comprimé de 1620 mg + 1 comprimé de 665 mg
50,8 à 72,0	2 comprimés de 1620 mg

#### Chats:

Le médicament vétérinaire doit être administré conformément au tableau suivant, afin de garantir une dose de 50 à 75 mg par kilogramme de poids corporel du chat:

<b>Poids corporel du chat (kg)</b>	<b>Nombre de comprimés et dosage du comprimé (mg de spinosad)</b>
1,2 à 1,8	1 comprimé de 90 mg
1,9 à 2,8	1 comprimé de 140 mg
2,9 à 3,6	1 comprimé de 180 mg
3,7 à 5,4	1 comprimé de 270 mg
5,5 à 8,5†	1 comprimé de 425 mg

† Chats de plus de 8,5 kg : administrer le nombre de comprimés correspondant au dosage approprié.

Les comprimés de Comfortis sont à croquer et ont un goût agréable pour les chiens. Si le chien ou le chat n'accepte pas les comprimés directement, ils peuvent alors être administrés avec l'alimentation, ou directement en ouvrant la gueule de l'animal et en plaçant le comprimé sur la partie arrière de la langue.

En cas de vomissements dans l'heure suivant l'administration et si le comprimé est visible, administrer une nouvelle dose complète à l'animal pour garantir l'efficacité maximale du produit.

En cas d'oubli d'une dose, administrer le médicament vétérinaire lors du repas suivant et réinstaurer un programme d'administration mensuelle.

Le médicament vétérinaire peut être administré tous les mois à la dose recommandée en toute sécurité. Les propriétés insecticides résiduelles du médicament vétérinaire persistent jusqu'à quatre semaines après une administration unique. En cas de réapparition des puces en quatrième semaine, l'intervalle entre les traitements peut être réduit de trois jours maximum chez les chiens. Chez les chats, respecter les quatre semaines complètes d'intervalle entre les traitements, même si les puces reviennent avant la fin des quatre semaines.

Demander conseil à votre vétérinaire pour choisir la meilleure période de l'année pour commencer le traitement.

#### **4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire**

Il n'existe aucun antidote. En cas de signes cliniques d'effets indésirables, un traitement symptomatique doit être administré à l'animal.

##### Chiens:

On a observé que les vomissements le jour même ou le lendemain de l'administration augmentaient en fonction de la dose. Les vomissements sont probablement déclenchés par une action locale sur l'intestin grêle. À des doses excédant les doses recommandées, les vomissements deviennent un effet très commun. À des doses d'environ 2,5 fois supérieures à la dose recommandée, le spinosad engendrait des vomissements chez la grande majorité des chiens.

À des doses allant jusqu'à 100 mg de spinosad par kg de poids par jour pendant 10 jours, le seul symptôme clinique de surdosage était les vomissements, qui survenaient habituellement dans les 2,5 heures suivant l'administration. De légères hausses du taux d'ALAT (alanine aminotransférase) sont apparues chez l'ensemble des chiens traités par Comfortis, même si les valeurs d'ALAT sont revenues à leurs valeurs normales au 24<sup>ème</sup> jour. Des cas de phospholipidose (vacuolisation du tissu lymphoïde) sont également apparus, même s'ils n'étaient pas associés à des signes cliniques chez les chiens traités pendant un maximum de 6 mois.

##### Chats:

Chez les chats, après un surdosage aigu correspondant à 1,6 fois la dose maximale recommandée sur l'étiquette, le spinosad a déclenché des vomissements chez environ la moitié des chats, ainsi que des épisodes de dépression, stimulation cardiaque/essoufflement et diarrhée en de rares occasions.

À des doses allant de 75 à 100 mg de spinosad par kg de masse corporelle par jour pendant 5 jours, données à intervalle mensuel pendant une période de six mois, le signe clinique le plus fréquemment observé était les vomissements.

Par ailleurs, une diminution de la consommation de nourriture a été observée chez les chattes, toutefois, aucune perte de poids significative n'a été observée. Des phospholipidoses (vacuolisation des cellules du foie, de la glande surrénale et des poumons) se sont aussi manifestées. On a noté, en outre, des symptômes diffus d'hypertrophie hépatocellulaire chez les mâles et les femelles, et ce

résultat est corrélé à une augmentation moyenne du poids du foie. Il n'y avait toutefois aucun signe de diminution des fonctions de l'organe dans les observations cliniques et les paramètres chimiques..

#### **4.11 Temps d'attente**

Sans objet.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Groupe pharmacothérapeutique : autres ectoparasitocides à usage systémique.  
Code ATCvet : QP53BX03.

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Le spinosad comprend de la spinosyne A et de la spinosyne D. L'activité insecticide du spinosad se caractérise par une excitation nerveuse qui entraîne des contractions et des tremblements musculaires, la prostration, la paralysie et la mort rapide des puces. Ces effets sont essentiellement dus à l'activation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR). Le spinosad possède donc un mécanisme d'action différent des autres produits antipuces ou insecticides. Il n'interagit pas avec les sites de liaison connus d'autres insecticides nicotiques ou GABAergiques tels que néonicotinoïdes (imidaclopride ou nitenpyram), fiproles (fipronil), milbémécines, avermectines (p. ex. sélamectine) ou cyclodiènes, ceci grâce à un nouveau mécanisme insecticide.

Le produit commence à tuer les puces dans les 30 minutes suivant l'administration ; 100 % des puces sont mortes ou mourantes dans les 4 heures suivant l'administration aux chiens, et dans les 24 heures pour les chats.

L'effet insecticide préventif des infestations persiste jusqu'à quatre semaines.

#### **5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques**

Environ 90% du spinosad se compose de spinosynes A et D. Sur ces 90%, le rapport entre spinosyne A et A+D est de 0,85 lorsqu'il est calculé comme spinosyne A/spinosyne A +D. La cohérence de ce chiffre dans les études pharmacocinétiques et autres études indique une comparabilité dans l'absorption, le métabolisme et l'élimination des deux principales spinosynes.

Chez les chiens, les spinosynes A et D sont rapidement absorbées et largement distribuées après une administration orale. La biodisponibilité est d'environ 70 %. Le  $T_{max}$  moyen des spinosynes A et D est compris entre 2 et 4 heures et la demi-vie d'élimination moyenne est comprise entre 127,5 et 162,6 heures et 101,3 et 131,9 heures, respectivement. L'aire sous la courbe (AUC) et les valeurs de  $C_{max}$  sont plus élevées chez les chiens repus que chez les chiens à jeun et augmentent quasi linéairement en fonction de l'administration accrue de doses par rapport aux doses thérapeutiques prévues. Par conséquent, il est recommandé de traiter les chiens pendant le repas puisque cela favorise l'ingestion d'une quantité de spinosad mortelle pour les puces. Les principaux métabolites biliaires, fécaux et urinaires chez les rats et les chiens ont été identifiés sous la forme de spinosynes déméthylées, de conjugués de glutathion des composés parents et de N-spinosynes A et D déméthylées. L'élimination s'effectue essentiellement par la bile et les selles, et dans une moindre mesure dans les urines. L'élimination fécale représente la vaste majorité des métabolites chez les chiens. Chez les chiennes qui allaitent, le spinosad est excrété dans le colostrum/lait.

Chez les chats, les spinosynes A et D sont aussi rapidement absorbées et largement distribuées après une administration orale. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (~99%). La biodisponibilité est d'environ 100 %, avec une concentration plasmatique maximale entre 4 et 12 heures après le traitement, et la demi-vie des spinosynes A et des spinosynes D se situe entre 5 et 20 jours chez les chats ayant reçu une dose de 50 à 100 mg de spinosad/kg de poids corporel. L'aire sous la courbe (AUC) et les valeurs de  $C_{max}$  sont plus élevées chez les chats repus que chez les chats à jeun. Par

conséquent, il est recommandé de traiter les chats pendant le repas puisque cela favorise l'ingestion d'une quantité de spinosad mortelle par les puces. Chez les chats adultes, l'aire sous la courbe (AUC) a augmenté au cours de trois mois consécutifs de traitement à 75 mg de spinosad par kg de poids corporel, après quoi un état d'équilibre s'est instauré ; il n'y a toutefois pas eu de conséquences cliniques.

Les principaux métabolites fécaux et urinaires chez les rats et les chats ont été identifiés comme des conjugués de glutathion des composés parents et de spinosynes A et D N-déméthylés. L'élimination s'effectue essentiellement par les selles, et dans une moindre mesure dans les urines. L'élimination fécale représente la grande majorité des métabolites chez les chats.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Arôme artificiel de bœuf  
Hydroxypropylcellulose  
Silicone colloïdale anhydre  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

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

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Cartons contenant des plaquettes en PCTFE/PE/PVC transparentes scellées avec une feuille d'aluminium contenant 3 ou 6 comprimés à mâcher.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou des déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou déchet dérivé de ces médicaments doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly and Company Ltd  
Elanco Animal Health  
Priestley Road  
Basingstoke  
Hampshire



RG24 9NL  
Royaume-Uni

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

EU/2/10/115/001  
EU/2/10/115/003  
EU/2/10/115/005  
EU/2/10/115/007  
EU/2/10/115/009  
EU/2/10/115/011-021

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION OU DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 11/02/2011.

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

**INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.