

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

PROXYLAZ, solution injectable à 2% de xylazine.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif

Chlorhydrate de xylazine équivalent à 20 mg de xylazine base.

Excipients

Méthylparahydroxybenzoate de sodium – propylparahydroxybenzoate de sodium – métabisulphite de sodium – acide citrique – eau pour préparations injectables q.s. p.f. 1ml.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable pour administration intramusculaire ou intraveineuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Le Proxylaz est destiné aux bovins, aux chevaux, aux chiens et aux chats.

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Le PROXYLAZ peut être utilisé selon trois modalités:

Seul, en tant que tranquillisant, afin de faciliter le maniement des animaux, leur contention, leur transport ou de permettre de réaliser des examens cliniques particuliers (cathétérisme, radiographie, examen de la cavité buccale par exemple)

Conjointement à une anesthésie locale pour réaliser des interventions telles qu'exérèse des petites tumeurs, détartrages, castrations, ablation de l'onglon.

Comme prémédication en association avec diverses substances anesthésiques dans certains protocoles d'anesthésie.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser pendant les derniers stades de la gravidité (voir section 4.7).

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'obstruction oesophagienne et de torsion de l'estomac, car les propriétés myorelaxantes du médicament pourraient accentuer les effets de l'obstruction et en raison des risques de vomissements.

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, de dysfonctionnement respiratoire, d'anomalies cardiaques, d'hypotension et/ou de choc,

Ne pas utiliser chez les animaux diabétiques,

Ne pas utiliser chez les animaux souffrant d'une obstruction urétrale ou d'une rupture de la vessie,

Ne pas utiliser chez les veaux âgés de moins de 2 semaines, les poulains de moins de 2 semaines ou les chatons et chiots de moins de 6 semaines

4.4 Mises en garde particulières <à chaque espèce cible>

Chevaux

La xylazine inhibe la motilité normale intestinale. Pour cette raison, la xylazine ne doit être utilisée chez les chevaux atteints de colique que lorsqu'ils ne répondent pas aux analgésiques. La xylazine doit être évitée chez les chevaux atteints de dysfonctionnement du caecum.

Après un traitement par la xylazine, les chevaux refusent de se déplacer. Pour cette raison, l'administration de la xylazine doit se faire autant que possible à l'endroit du traitement ou de l'examen.

L'administration se fera avec précaution chez les animaux susceptibles de présenter de la laminite.

Les chevaux atteints de maladie respiratoire ou d'insuffisance respiratoire peuvent développer une dyspnée menaçant le pronostic vital.
Il faut utiliser une dose aussi faible que possible.

Bovins

Les ruminants sont très sensibles aux effets de la xylazine. Normalement, les bovins restent debout après administration de faibles doses, mais certains animaux peuvent se coucher. Aux fortes doses recommandées, la plupart des animaux se couchent et certains animaux risquent de tomber en décubitus latéral.

Les fonctions motrices reticulo-ruminales sont déprimées après l'injection de xylazine. Ce qui peut provoquer du tympanisme. Il est recommandé de n'administrer ni eau, ni nourriture quelques heures avant l'administration de xylazine.

Chez les bovins, la capacité d'éructation, de toux et de déglutition est conservée, mais réduite pendant la période de sédation. Pour cette raison, il convient de surveiller attentivement les animaux pendant la période de réveil : les animaux seront maintenus en décubitus sternal.

Des effets menaçant le pronostic vital peuvent se produire à des doses intramusculaires supérieures à 0,5 mg/kg de poids corporel (défaillance respiratoire et collapsus circulatoire). Par conséquent, un ajustement très précis de la dose est impératif.

Chiens et chats

La xylazine inhibe la motilité normale intestinale. La sédation par la xylazine n'est pas conseillée avant une radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur car elle favorise une distension gastrique de type aérophagique, ce qui peut compromettre l'interprétation.

Les chiens brachycéphales atteints de bronchopneumopathies ou d'insuffisance respiratoire peuvent développer de la dyspnée menaçant le pronostic final.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

Commentaires généraux

- Les animaux âgés et épuisés sont plus sensibles à la xylazine, alors que les animaux nerveux et très excitablement nécessitent parfois une dose relativement élevée.
- La xylazine doit être utilisée avec prudence en cas de déshydratation.
- Il est recommandé de rafraîchir les animaux lorsque la température ambiante excède 25°C et de les garder au chaud lorsque la température ambiante est basse.
- Eviter l'administration intra artérielle.
- La xylazine induit de l'ataxie. Elle doit être utilisée avec prudence en cas d'interventions sur les extrémités distales et lors de castration debout chez le cheval.
- Les animaux traités doivent être surveillés jusqu'à la disparition complète de l'effet.

Commentaires particuliers pour chaque espèce cible

- Bovins : ne pas dépasser une dose de 1,5ml/100 kg en IM et 0,5 ml/100 kg en IV.
- Chiens et chats : des vomissements sont fréquents 3 à 5 minutes après l'administration de xylazine. Il est recommandé de laisser les chiens et les chats à jeun pendant 12 heures avant une intervention chirurgicale ; ils peuvent boire de l'eau à volonté.

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

- En cas d'administration accidentelle, ou d'ingestion, appeler immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou le flacon. NE PAS CONDUIRE UN VEHICULE car de la sédation et des variations de tension artérielle peuvent se manifester.
- De l'irritation, de la sensibilisation et une dermatite de contact ne sont pas à exclure suite à un contact cutané. Retirer les habits contaminés.
- Laver la peau exposée immédiatement avec de grandes quantités d'eau.

- En cas de projection oculaire, il convient de laver immédiatement et abondamment avec de l'eau fraîche. Si l'irritation persiste, contacter un médecin.
- Les femmes enceintes ne manipuleront pas le médicament.

Pour le médecin : la xylazine est un agoniste α -adrénergique dont la toxicité peut induire plusieurs effets cliniques tels que la sédation, la dépression respiratoire, le coma, la bradycardie, l'hypotension et l'hyperglycémie. Des cas d'arythmie ventriculaire ont été rapportés. Un traitement supportif recourant à une thérapie intensive appropriée s'impose.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Les effets indésirables de la xylazine sont typiques d'un agoniste α -adrénergique. Chez toutes les espèces animales, de la bradycardie, des arythmies réversibles et de l'hypotension peuvent se produire. Une hypothermie légère et transitoire est parfois observée, ainsi qu'un effet hyperglycémiant qu'il faut prendre en considération chez les animaux diabétiques.

De la dépression respiratoire et/ou un arrêt respiratoire peuvent se produire, certainement chez les chats.

Les principaux effets de l'administration de la xylazine pendant la gestation sont : une chute de la tension maternelle et fœtale en oxygène, une bradycardie maternelle et fœtale, une augmentation de la pression intra-utérine et diminution de la perfusion utérine (l'administration en fin de gestation peut provoquer un avortement), un arrêt réversible de la respiration fœtale.

Certains autres effets indésirables peuvent être plus spécifiques à l'une ou l'autre espèce animale, à savoir :

Chevaux

- Des tremblements musculaires et des mouvements en réponse à des stimuli auditifs et physiques puissants peuvent survenir. De rares réactions violentes ont été signalées après administrations de xylazine.
- De la sudation sur les flancs et le col survient fréquemment lorsque la sédation disparaît.
- Une bradycardie sévère et une diminution de la fréquence respiratoire ont été signalées. Les effets cardiovasculaires peuvent être prévenus par l'administration d'une dose de 0,03 à 0,07 mg/kg de poids vif de sulfate d'atropine ce qui bloque l'effet vasopresseur et l'augmentation de l'activité vagale induits par la xylazine.
- Une diminution temporaire de la motricité intestinale et induction de légères coliques.
- Une augmentation de la production d'urine est possible.
- De l'ataxie et un prolapsus du pénis réversible peuvent se produire.

Bovins

- Risque d'induction de parturition prématurée et réduction de l'implantation de l'œuf fécondé.
- Selles molles ou diarrhéiques pendant 24 heures suite à l'administration de fortes doses.
- Hypersalivation, atonie du rumen, atonie de la langue, régurgitations, ballonnements, hypothermie, bradycardie, augmentation de la production d'urine et prolapsus du pénis réversible.
- Les effets indésirables sont en général plus prononcés après administration intramusculaire par rapport à l'administration intraveineuse.

Chiens et chats

- Les chiens et les chats vomissent fréquemment au début de la sédation, surtout si les animaux viennent de manger.
- De l'hypersalivation et de l'aérophagie peuvent se manifester.
- Les autres effets indésirables sont : des tremblements musculaires, de la bradycardie avec bloc auriculo-ventriculaire, de l'hypotension, une diminution de la fréquence respiratoire, des mouvements en réponse à des stimuli auditifs puissants

- Chez les chats, une augmentation de la production d'urine.
- Chez les chats, la xylazine induit des contractions utérines ce qui peut induire une parturition prématurée.

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

La xylazine ne peut être administrée pendant les derniers stades de la gravidité sous peine de provoquer un avortement (surtout chez les bovins et les chats).

Ne pas administrer à des vaches receveuses d'embryons car l'augmentation du tonus utérin pourrait réduire la probabilité d'implantation de l'œuf fécondé.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Les autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (barbituriques, narcotiques, anesthésiques, tranquillisants,...) risquent d'induire une dépression supplémentaire du SNC s'ils sont utilisés simultanément avec la xylazine. Les doses de ces médicaments doivent éventuellement être réduites.

La xylazine ne doit pas être utilisée en association avec des médicaments sympathicomimétiques (p.ex. l'adrénaline) compte tenu du risque d'apparition d'arythmie ventriculaire.

4.9 Posologie et voie d'administration

La xylazine peut être administrée par les voies intramusculaire et intraveineuse. L'injection intraveineuse se fera lentement, surtout chez les chevaux.

Chez toutes les espèces, la xylazine peut être utilisée en association avec des anesthésiques pour des interventions plus douloureuses.

Bovins

Dose	I.V.	I.M.
I	0.016-0.024 mg/kg <i>0.08-0.12 ml/100kg</i>	0,05 mg/kg <i>0.25 ml/100kg</i>
II	0.034-0.05 mg/kg <i>0.17-0.25 ml/100kg</i>	0,1 mg/kg <i>0.5 ml/100kg</i>
III	0.066-0.1 mg/kg <i>0.33-0.5 ml/100kg</i>	0,2 mg/kg <i>1.0 ml/100kg</i>
IV		0,3 mg/kg <i>1.5 ml/100kg</i>

En I.V. on injecte selon la réaction individuelle, entre $\frac{1}{3}$ et $\frac{1}{2}$ de la dose préconisée pour l'injection I.M. L'entrée en action est accélérée par l'administration I.V. et la durée d'action est en conséquence. Comme pour toutes les substances agissant sur le système nerveux central, l'injection I.V. de Proxylaz doit se faire lentement.

Si nécessaire, l'effet du Proxylaz peut être augmenté et/ou prolongé, par une deuxième injection effectuée 10 à 30 minutes après la première ; cependant au total, il ne faut pas dépasser 1,5 ml par 100 kg de poids vif

Dose I : donne une sédation et une analgésie nettes et suffisantes pour les petites interventions comme pour calmer l'animal lors de la mise en pâture, le transport, l'adaptation à un nouvel environnement, le pesage, les soins thérapeutiques, l'insémination artificielle, les interventions gynécologiques, ainsi que la sédation avant l'application d'une anesthésie locale ou tronculaire pour ruménotomie, césarienne, ...

Dose II : provoque une sédation d'intensité moyenne avec analgésie et relâchement musculaire : cela suffit pour de petites interventions chirurgicales au niveau des trayons, des onglons (panaris), des désobstructions de l'oesophage, de la pose d'un anneau nasal.

Dose III : provoque une sédation et une analgésie intenses, permettant des interventions chirurgicales importantes telles les amputations de cornes, les amputations des onglons, les amputations de trayons, ainsi que la castration, la stérilisation, la césarienne en position couchée, l'extraction dentaire.

Dans la plupart des cas, l'animal ne peut se tenir debout et l'association d'une anesthésie locale supplémentaire est souhaitable

Dose IV : Dose à utiliser exceptionnellement en raison de la longue durée de sédation et à l'intensité du relâchement musculaire, par exemple chez les animaux non domestiqués ou lors des opérations très longues. La dose ne doit être donnée qu'à l'animal à jeun.

Chevaux

Administration intraveineuse. Posologie: 3,0 à 5,0 ml de Proxylaz par 100 kg de poids vif, soit 0,6 à 1,0 mg/kg de poids vif de xylazine.

L'effet maximum a lieu 3 min après l'injection intraveineuse et la sédation de degré variable selon dose, dure 30 à 40 minutes.

La sédation, la relaxation musculaire et l'analgésie produites sont suffisantes pour permettre le transport, le ferrage, les examens, le traitement des plaies, l'obstétrique et les interventions peu douloureuses.

Chats

Administration intramusculaire. Posologie : 0,15ml/kg de Proxylaz par kg de poids vif, soit 3 mg/kg de poids vif de xylazine.

L'effet de la xylazine permet d'entreprendre les interventions qui ne sont pas très douloureuses comme les examens radiologiques, traitement des plaies, pansements, détartrage dentaire, préparation de l'anesthésie locale ou générale.

Chiens

Administration intramusculaire. Posologie: 1,5 ml de Proxylaz par 10 kg de poids vif, soit 3 mg/kg de poids vif de xylazine.

L'effet de la xylazine permet d'entreprendre les interventions qui ne sont pas très douloureuses comme le traitement des plaies, pansements, détartrage dentaire, le traitement des otites.

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

Symptômes

Sédation proche de la narcose, ataxie, apparition de convulsions spasmodiques, dyspnée sévère et mort par arrêt respiratoire et cardiaque.

Traitements

Les antagonistes de la xylazine sont les antagonistes α_2 -adrénergiques. L'*atipamézole* est un antidote utile dans certains cas. La dose recommandée est de 0,2 mg/kg en IM chez le chat et le chien, de 0,15 mg/kg en IM chez le cheval et de 0,03 mg/kg chez les bovins.

Les effets dépresseurs respiratoires de la xylazine peuvent être traités par un support respiratoire mécanique, associé ou non à un analeptique.

4.11 Temps d'attente

Bovins et chevaux : viande et abats : 1 jour.

Bovins : lait : 0 jours

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES IMMUNOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : code ATCvet : QN05C M. Sédatif et relaxant de la musculature squelettique.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La xylazine produit des effets sédatifs, analgésiques et myorelaxants suite à l'action qu'elle exerce au niveau des récepteurs α_1 -adrénergiques et α_2 -adrénergiques pré et postsynaptiques. La xylazine possède plusieurs effets endocriniens. Elle influence la production d'insuline (par l'action sur les récepteurs α_2 -adrénergiques des cellules- β

pancréatiques, ce qui réduit la libération d'insuline), d'ADH (diminution de la production d'ADH, ce qui cause de la polyurie) et de FSH (diminution).

Son administration entraîne donc un état hypnotique avec sédation, accompagné d'une relaxation musculaire généralisée (musculature striée et lisse) et d'une analgésie de degré variable d'une espèce à l'autre.

L'action de la xylazine se manifeste par une certaine analgésie viscérale (ralentissement du transit intestinal, dépression respiratoire, diminution de la pression uréthrale) et périphérique (chute du débit cardiaque et de la pression artérielle, une augmentation de la glycémie et une hypothermie transitoire).

Une analgésie suffisante sera uniquement obtenue en combinaison avec d'autres produits.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

L'effet maximum apparaît 5 minutes après injection intraveineuse et 10 à 15 minutes après injection intramusculaire. Etant donné la plus grande sensibilité des animaux aux bruits ambiants, il convient de laisser ces derniers au repos jusqu'à ce que l'action du produit ait atteint son plein développement.

Des concentrations élevées sont atteintes dans le cerveau et le rein.

La demi-vie d'absorption est comprise entre 2,8 et 5,4 minutes après l'injection intramusculaire chez le cheval, le bovin et le chien.

La distribution est rapide dans le cerveau et le rein après injection intraveineuse avec une demi-vie de distribution comprise entre 1,2 et 6 minutes.

Le volume de distribution est de 1,9 à 2,7 l/kg (grande diffusion).

Les C_{max} sont atteints après 12 à 15 min chez le chien et 13 min chez le cheval.

La xylazine serait rapidement transformée en de nombreux métabolites (± 20) peu connus.

La grande sensibilité des bovins à la xylazine pourrait être due à l'existence d'un ou plusieurs métabolites à longue durée d'action.

A la dose de 0.2mg/kg par voie IM, la xylazine n'est plus détectée dans les urines après 6 heures chez les bovins: après 10 h, les taux résiduels sont inférieurs à 0,1ppm dans tous les tissus comestibles excepté au site d'injection, le foie et les reins.

La demi-vie d'élimination varie de 24 à 58 minutes chez le chien et le cheval.

Remarque:

L'injection sous-cutanée du produit ou son administration dans les tissus adipeux retarde sa résorption et comme l'élimination de la xylazine est très rapide, il est possible que dans certains cas on n'obtienne pas l'effet attendu.

	Bovins		Chevaux		Chiens	
	IV	IM	IV	IM	IV	IM
T_{max} (min.)	-	ND	-	13	-	12-15
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)*	1.050	ND	0.598	0.167	1.382	0.43-0.47
$T_{1/2}$ (min.) terminal	36	ND	50	58	30	24-35
Vd (l/kg)	1.944		2.456		2.517	

* valeur extrapolée en cas d'administration intraveineuse.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méthylparahydroxybenzoate de sodium : agent conservateur.

Propylparahydroxybenzoate de sodium : agent conservateur

Métabisulphite de sodium : anti-oxydant

Acide citrique

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

On ne mélangera pas la solution de Proxylaz avec d'autres médicaments dans la même seringue.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 36 mois.

Durée de conservation après première utilisation de la solution injectable : 28 jours lorsque la solution est conservée dans les flacons fermés, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons multidoses en verre brun de 25, 50 et 100 ml.

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

Les restes de solution Proxylaz inutilisés ou des déchets dérivés, doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

Prodivet pharmaceuticals sa

Hagbenden 39c B-4731 EYNATTEN

Belgique

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

BE-V166591

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

01/09/1994

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Juin 2010

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

Délivrance : sur prescription médicale vétérinaire