

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Comfortan 10 mg/ml, solution injectable pour chiens et chats.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient:

Principe actif:

Méthadone	8,9 mg
correspondant à chlorhydrate de méthadone	10 mg

Excipient(s):

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)	1,0 mg
Parahydroxybenzoate de propyle	0,2 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens et chats.

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

- Analgésie chez les chiens et les chats.
- Prémédication en vue d'une anesthésie générale ou d'une neuroleptanalgie en association avec un neuroleptique chez les chiens et les chats.

4.3 Contre-indications

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

Ne pas administrer aux animaux présentant une insuffisance respiratoire avancée.

Ne pas administrer aux animaux présentant un dysfonctionnement hépatique et rénal sévère.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Etant donné 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 d'effet souhaitée. L'administration du produit doit être précédée d'un examen clinique approfondi. Chez les chats, une mydriase est observée longtemps après la disparition de l'effet analgésique. La mydriase n'est donc pas un bon paramètre pour évaluer l'efficacité clinique de la dose administrée. Les lévriers peuvent nécessiter des posologies plus élevées que les autres races pour atteindre des niveaux plasmatiques efficaces.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

La méthadone peut provoquer occasionnellement une dépression respiratoire et la prudence s'impose, comme avec les autres médicaments opioïdes, en cas de traitement d'animaux présentant une fonction respiratoire altérée ou d'animaux auxquels sont administrés des médicaments susceptibles de provoquer une dépression respiratoire. Pour garantir une administration sans danger du produit, 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, son intensité et sa durée d'action peuvent être affectées chez les animaux présentant une fonction hépatique altérée. En cas de dysfonctionnement ou de choc rénal, cardiaque ou hépatique, le risque associé à l'administration du produit peut être plus élevé. L'innocuité de la méthadone n'a pas été démontrée chez les chiots de moins de 8 semaines et les chatons de moins de 5 mois. L'effet d'un opioïde sur une blessure à la tête dépend du type et de la sévérité de la blessure et du support respiratoire fourni. La sécurité du produit n'a pas été complètement évaluée chez les chats dont le pronostic vital est engagé. En raison du risque d'excitation, les administrations répétées chez les chats devraient être réalisées avec précautions. Le rapport avantage/risque de l'administration du produit doit être établi 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 écoulement sur la peau ou auto-injection accidentelle. Éviter tout contact avec la peau, les yeux et la bouche, et porter des gants imperméables pour manipuler le produit. En cas d'écoulement sur la peau ou d'éclaboussure dans les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Enlever les vêtements contaminés.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la méthadone doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. La méthadone est susceptible de causer la mort fœtale in utero. Il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler le produit.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice 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 notamment la dépression respiratoire ou l'apnée, la sédation, l'hypotension et le coma. En cas de survenance d'une dépression respiratoire, il y a lieu d'installer une ventilation contrôlée. Il est recommandé d'administrer de la naloxone, un antagoniste des opioïdes, afin de traiter les symptômes.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très fréquent cas (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement), les réactions suivantes ont été observées après l'administration du produit:

Chez les chats : Une dépression respiratoire peut être observée. Des réactions modérées ont été observées: léchage des babines, vocalisation, miction, défécation, mydriase, hyperthermie et diarrhée. Une hyperalgésie peut être observée. Toutes les réactions ont été transitoires.

Chez les chiens : Une dépression respiratoire et une bradycardie peuvent être observées. Des réactions modérées ont été observées: halètement, léchage des lèvres, vocalisation, respiration irrégulière, hypothermie, regard fixe et tremblements musculaires. Une miction et une défécation occasionnelles peuvent s'observer durant la première heure suivant administration. Toutes les réactions ont été passagères.

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

La méthadone diffuse à travers le placenta.

Des études sur des animaux de laboratoire ont démontré des effets indésirables sur la reproduction. La sécurité du produit n'a pas été établie en cas de gravidité et de lactation dans les espèces cibles. L'utilisation du produit n'est donc pas recommandée pendant la gestation ou la lactation.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Pour l'administration simultanée avec des neuroleptiques, voir rubrique 4.9.

La méthadone peut potentialiser les effets des analgésiques, des inhibiteurs du système nerveux central et des substances qui provoquent une dépression respiratoire. L'usage du produit simultanément ou consécutivement à la buprénorphine peut conduire à un manque d'efficacité.

4.9 Posologie et voie d'administration

Avant administration le poids corporel doit être déterminé précisément.

Analgsie

Chiens : 0,5-1 mg de Méthadone HCl par kg de poids corporel, par voie SC, IM ou IV (correspondant à 0,05-0,1 ml/kg).

Chats : 0,3 – 0,6 mg de Méthadone HCl par kg de poids corporel, par voie, IM (correspondant à 0,03-0,06 ml/kg). Une seringue graduée appropriée doit être utilisée afin de permettre un dosage précis chez les chats.

Etant donné que la réponse individuelle à la méthadone est variable et dépend en partie du dosage, de l'âge du patient, de différences individuelles dans la sensibilité à la douleur et de l'état général, la posologie optimale doit être calculée sur une base individuelle. Chez les chiens, le délai d'action est de 1 heure après administration sous-cutanée, d'environ 15 minutes après injection intramusculaire et de 10 minutes maximum après injection intraveineuse. La durée d'effet est d'environ 4 heures après administration intramusculaire ou intraveineuse. Chez les chats, le délai d'action est de 15 minutes après injection intramusculaire et la durée d'effet est de 4 heures en moyenne. L'animal doit être examiné régulièrement afin de déterminer si une analgsie supplémentaire est requise par la suite.

Prémédication et/ou neuroleptanalgsie

Chiens :

- Méthadone HCl 0,5-1 mg/kg de poids corporel, IV, SC ou IM (correspondant à 0,05-0,1 ml/kg).

Exemples de combinaisons:

- Méthadone HCl 0,5 mg/kg de poids corporel, IV (correspondant à 0,05 ml/kg)+ p.ex. midazolam ou diazépam.
Induction au propofol, entretien à l'isoflurane en oxygène.
- Méthadone HCl 0,5 mg/kg de poids corporel, IV (correspondant à 0,05 ml/kg) + p.ex. acépromazine.
Induction au thiopental ou au propofol jusqu'à effet, entretien à l'isoflurane en oxygène ou induction au diazépam et à la kétamine.
- Méthadone HCl 0,5-1,0 mg/kg de poids corporel, IV ou IM (correspondant à 0,05-0,1 ml/kg)+ α_2 -agoniste (p.ex. xylazine ou médétomidine).
Induction au propofol, entretien à l'isoflurane combiné au fentanyl ou protocole d'anesthésie totale par voie intraveineuse (TIVA): entretien au propofol combiné au fentanyl.

Protocole TIVA: induction au propofol jusqu'à effet. Entretien au propofol et au rémifentanyl

La compatibilité chimico-physique a été démontrée uniquement pour des dilutions de 1:5 avec les solutions suivantes pour perfusion: chlorure de sodium 0,9%, solution de Ringer et glucose 5%.

Chats :

- Méthadone HCl 0,3-0,6 mg/kg de poids corporel, IM (correspondant à 0,03-0,06 ml/kg)

- induction avec une benzodiazépine (midazolam par exemple) et un dissociatif (kétamine par exemple)
- Avec un tranquillisant (acépromazine par exemple) et un A.I.N.S. (méloxicam par exemple) ou un sédatif (α_2 -agoniste par exemple)
- Induction au propofol, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène

La posologie dépend du degré d'analgésie et de sédation souhaité, de la durée d'effet souhaitée et de l'usage simultané d'autres analgésiques et anesthésiques.

Une posologie plus basse peut être utilisée en cas de combinaison avec d'autres produits.

Pour une utilisation sans danger avec d'autres médicaments vétérinaires, il convient de consulter la littérature des produits en question.

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

Un surdosage de 1,5 fois a produit les effets décrits à la rubrique 4.6.

Chez les chats : en cas de surdosage (> 2 mg/kg), les effets suivants peuvent être observés : hypersalivation, excitation, paralysie des membres postérieurs, perte du réflexe de redressement. Des crises, des convulsions, une hypoxie, ont également été notés chez certains chats. Une dose de 4 mg/kg pourrait être fatale chez les chats. Une dépression respiratoire a été décrite

Chez les chiens : Une dépression respiratoire a été décrite.

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

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: Dérivés de la diphénylpropylamine,
Code ATCvet: QN02AC52

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La méthadone ne possède pas de relation structurelle avec d'autres analgésiques dérivés de l'opium et existe en tant que mélange racémique. Chaque énantiomère possède un mode d'action distinct; le D-isomère antagonise de manière non concurrente le récepteur NMDA et inhibe la réabsorption de la norépinéphrine; le L-isomère est un antagoniste du récepteur μ -opioïde.

Il existe deux sous-types μ_1 et μ_2 . On pense que les effets analgésiques de la méthadone sont facilités par les sous-types μ_1 et μ_2 , tandis que le sous-type μ_2 semble faciliter la dépression respiratoire et l'inhibition de la motilité gastro-intestinale. Le sous-type μ_1 produit une analgésie supra spinale et les récepteurs μ_2 produisent une analgésie spinale.

La méthadone a la capacité de produire une analgésie profonde. Elle peut aussi servir de prémédication et contribuer à la production d'une sédation en combinaison avec des tranquillisants ou des sédatifs. La durée des effets peut varier entre 1,5 et 6,5 heures. Les opioïdes produisent une dépression respiratoire dose dépendante. Des doses très élevées peuvent provoquer des convulsions.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez le chien, la méthadone est absorbée très rapidement (T_{\max} 5-15 min) après injection intramusculaire de 0,3-0,5 mg/kg. T_{\max} tend à survenir plus tard aux dosages plus élevés, ce qui indique qu'une 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 paraissent caractérisés par une cinétique non liée à

la dose (linéaire) après administration intramusculaire. La biodisponibilité est élevée et se situe dans une fourchette de 65,4 à 100%, avec une estimation moyenne de 90 %. Après administration sous-cutanée de 0,4 mg/kg, la méthadone est absorbée plus lentement (T_{\max} 15 – 140 min) et sa biodisponibilité est de $79 \pm 22\%$. Chez le chien, le volume de distribution stabilisé (V_{ss}) a été de 4,84 et 6,11 l/kg respectivement chez les mâles et les femelles. La demi-vie terminale se situe dans une fourchette de 0,9 à 2,2 heures après administration intramusculaire, et n'est pas liée à la dose et au sexe. La demi-vie terminale peut être légèrement plus longue après administration intraveineuse. La demi-vie terminale se situe dans une fourchette de 6,4 à 15 heures après administration sous-cutanée. La clairance plasmatique totale (CL) de la méthadone après administration intraveineuse est élevée: 2,92 à 3.56 l/h/kg soit environ 70% à 85% du flux plasmatique cardiaque chez le chien (4.18 l/h/kg).

Chez le chat, la méthadone est également absorbée rapidement après injection intramusculaire (C_{\max} atteint à 20 minutes). Cependant, en cas d'administration sous-cutanée accidentelle (ou dans une autre zone faiblement vascularisée), l'absorption sera plus lente.

La demi-vie d'élimination se situe dans une fourchette de 6 à 15 heures. La clairance est moyenne à faible avec une valeur moyenne 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 caractéristiques physico-chimiques favorisent l'accumulation intracellulaire. Par conséquent, les opioïdes possèdent un important volume de distribution qui dépasse largement l'eau corporelle totale. Une petite quantité (3 à 4% chez le chien) de la dose administrée est excrétée sous forme active dans l'urine; le restant est métabolisé dans le foie puis excrété.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)
Parahydroxybenzoate de propyle
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide hydrochlorique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger avec un autre médicament vétérinaire, sauf les solutions pour perfusion indiquées à la rubrique 4.9.

Le produit est incompatible avec les fluides injectables contenant du méloxicam ou toute autre solution non aqueuse.

6.3 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.

Une stabilité chimique et physique de 4 heures des dilutions a été démontrée à 25°C, à l'abri de la lumière. Du point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine de façon à protéger de la lumière.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

- Flacons en verre incolore transparent de type I , remplis de 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml et 50 ml.
- Bouchon en caoutchouc chlorobutyle de type I enduit de Téflon, bloqué par une capsule en aluminium.
- 1 flacon dans une boîte en carton.

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 médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

Eurovet Animal Health BV,
Handelsweg 25
5531 AE Bladel, Pays-Bas

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

BE-V391185

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

Date de première autorisation : 06/05/2011
Date du dernier renouvellement: 21/01/2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

23/03/2016

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

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.