

SYNTHADON 10 mg/ml solution injectable pour chiens et chats

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT VETERINAIRE

Synthadon 10 mg/ml solution injectable pour chiens et chats

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient:

Substance(s) Active(s): chlorhydrate de Méthadone 10 mg
équivalent à méthadone 8,9 mg

Excipients: 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

Chez les chiens et les chats :

- Analgésie
- prémedication en vue d'une anesthésie générale ou d'une neuroleptanalgie en association avec un neuroleptique

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue 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.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Etant donnée 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

4.5.1 Précautions particulières d'emploi chez les animaux

La méthadone peut occasionnellement provoquer 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 augmenté. L'innocuité de la méthadone n'a pas été démontrée chez les chiots âgés de moins de 8 semaines et les chatons de moins de 5 mois. L'effet d'un opioïde en cas de traumatisme crânien dépend du type et de la sévérité des lésions et de l'assistance respiratoire fournie. L'innocuité 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 bénéfice/risque de l'administration du produit doit être établi par le vétérinaire traitant.

4.5.2 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 auto-injection accidentelle. Eviter tout contact avec la peau, les yeux et la bouche, et porter des gants imperméables pour manipuler le produit. En cas de contact cutané ou de projection 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 foetale 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 dépression respiratoire, il convient de mettre en place 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)

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 peut être observée. Des réactions modérées ont été observées : halètement, léchage des babines, 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 ces réactions sont transitoires.

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

La méthadone traverse la barrière hémato-placentaire.

Des études menées sur des animaux de laboratoire ont démontré des effets indésirables sur la reproduction. L'innocuité du produit n'a pas été établie en cas de gravidité et de lactation dans l'espèce cible. L'utilisation du produit n'est pas recommandée pendant la gestation.

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

Analgesie

Chiens : 0,5 - 1,0 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 - 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 un dosage correct, le poids corporel doit être mesuré aussi précisément que possible et une seringue graduée appropriée doit être utilisée pour administrer le produit.

Etant donné que la réponse individuelle à la méthadone est variable et dépend en partie du dosage, de l'âge de l'animal, 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 administration et la durée d'effet est de 4 heures en moyenne. L'animal doit être examiné régulièrement afin de déterminer si une analgesie supplémentaire est requise par la suite.

Prémédication et/ou neuroleptanalgesie

Chiens : 0,5 - 1,0 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Exemples d'associations :

- 0,5 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intraveineuse + par exemple midazolam ou diazépam
Induction au propofol, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène.

- 0,5 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel + par exemple acépromazine
Induction au thiopental ou au propofol jusqu'à effet, entretien à l'isoflurane mélangé à l'oxygène ou induction au diazépam et à la kétamine

- 0,5 - 1,0 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel, par voie intraveineuse ou intramusculaire + alpha 2-agoniste (par exemple 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 physico-chimique 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 :

0,3 - 0,6 mg de chlorhydrate de méthadone par kg de poids corporel par voie intramusculaire.

- 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 (alpha 2-agoniste par exemple)

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

La posologie dépend du degré d'analgesie 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 produits pharmaceutiques, il convient de consulter la littérature sur les produits en question.

Le flacon ne doit pas être ponctionné plus de 20 fois.

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

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

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. PROPRIETE PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Analgésiques, opioïdes, dérivés de la diphenylpropylamine.
Code ATC-vet : QN02AC52

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La méthadone ne possède pas de relation structurelle avec d'autres analgésiques dérivés de l'opium et se présente sous forme de mélange racémique. Chaque énantiomère possède un mode d'action distinct; le D-isomère antagonise de manière non compétitive le récepteur NMDA et inhibe la réabsorption de la norépinéphrine; le L-isomère est un agoniste du récepteur μ -opioïde.

Il existe deux sous-types μ 1 et μ 2. Les effets analgésiques de la méthadone seraient facilités par les sous-types μ 1 et μ 2, tandis que le sous-type μ 2 semble induire la dépression respiratoire et l'inhibition de la motilité gastro-intestinale. Le sous-type μ 1 induit une analgésie supra-médullaire et les récepteurs μ 2 induisent une analgésie médullaire.

La méthadone permet une analgésie profonde. Elle peut ainsi servir de prémédication et contribuer à la 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 liée à la dose. 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 d'une dose correspondant à 0,3-0,5 mg/kg. A des doses plus élevées, le pic plasmatique (T_{max}) tend à survenir plus tard, ce qui indique qu'une augmentation de la dose tend à prolonger la phase d'absorption.

La cinétique plasmatique de la méthadone chez le chien après administration intramusculaire semble être caractérisée par une cinétique liée à la dose (linéaire).

La biodisponibilité est élevée et se situe entre 65,4 et 100 %, avec une moyenne estimée à 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 ± 22 %. Chez le chien, le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) est de 4,84 et 6,11 l/kg respectivement chez les mâles et les femelles. La demi-vie d'élimination se situe entre 0,9 et 2,2 heures après administration intramusculaire, et est liée à la dose et au sexe. La demi-vie d'élimination 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 débit 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 ml/kg/min (sd = 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 inchangée dans l'urine; le reste est métabolisé dans le foie puis excrété.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Parahydroxybenzoate de propyle
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments vétérinaires à l'exception des 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 : 30 mois.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.
Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : 4 heures, à l'abri de la lumière.

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

Flacon en verre transparent incolore de type I.
Bouchon en caoutchouc chlorobutyle téflonné de 20 mm
Capsule aluminium de 20 mm

Boîte en carton contenant 1 flacon de 5, 10, 20, 25, 30 ou 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tous 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

Le Vet Beheer B.V.
Wilgenweg 7
3421 TV Oudewater
Pays-Bas

8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché

BE-V471564

9. Date de première autorisation et de renouvellement de l'autorisation, le cas échéant

Date de première autorisation : 17/03/2015

10. Date de mise à jour du RCP

17/03/2015

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire