RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

ADRESTAN 10 mg gélules pour chiens

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gélule contient:

Substance active:

Trilostane 10 mg

Excipients:

Dioxyde de titane (E171) 0,942 mg

Oxyde de fer jaune (E172) 0,035 mg

Oxyde de fer noir (E172) 0,532 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Corps ivoire et tête noire avec dosage imprimé sur le corps de la gélule.

4. INFORMATIONS CLINIQUES**4.1 Espèces cibles**

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire ou surrénalienne (maladie et syndrome de Cushing) chez le chien.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les animaux atteints d'une affection hépatique primitive et/ou d'une insuffisance rénale.

Ne pas utiliser chez les chiens de moins de 3 kg.

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

Un diagnostic précis de l'hypercorticisme est essentiel.

En cas d'absence de réponse au traitement, le diagnostic devra être réévalué. Une augmentation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Les vétérinaires doivent être conscients du fait que les chiens avec hypercorticisme courent un risque accru de pancréatite. Ce risque peut ne pas diminuer après un traitement par trilostane.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

La majorité des cas d'hypercorticisme étant diagnostiquée chez des chiens âgés de 10 à 15 ans, d'autres pathologies sont fréquemment présentes. Il est particulièrement important de rechercher les signes d'affection hépatique primitive et d'insuffisance rénale, le médicament vétérinaire étant contre-indiqué dans ces cas.

Un suivi étroit devra être instauré pendant toute la durée du traitement. Les taux d'enzymes hépatiques, d'électrolytes, d'urée et de créatinine devront faire l'objet d'une attention particulière.

La présence simultanée d'un diabète sucré et d'un hypercorticisme requiert une surveillance spécifique.

Si le chien a été traité auparavant au mitotane, sa fonction surrénalienne peut être réduite. Dans ce cas, l'expérience suggère de respecter un intervalle d'au moins un mois entre l'arrêt du mitotane et le début du traitement avec le trilostane. Un suivi rigoureux de la fonction surrénalienne est alors conseillé, car les chiens peuvent être plus sensibles aux effets du trilostane.

Le médicament vétérinaire devra être utilisé avec une extrême précaution chez les chiens souffrant d'une anémie préexistante dans la mesure où une réduction supplémentaire de l'hématocrite et de l'hémoglobinémie peut survenir. Des contrôles réguliers devront être réalisés.

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

Le trilostane peut induire une diminution de la synthèse de la testostérone et possède des propriétés antiprogestatives. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être devront éviter de manipuler les gélules.

Se laver les mains à l'eau et au savon après usage et en cas d'exposition accidentelle au médicament vétérinaire.

Le contenu des gélules peut provoquer des irritations et une hypersensibilité cutanée et oculaires. Ne pas fractionner ni ouvrir les gélules. En cas de rupture accidentelle de la gélule et de contact cutané ou oculaire avec son contenu, rincez immédiatement à grande eau. Si l'irritation persiste, demandez conseil à un médecin.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au trilostane ou à l'un des excipients devront éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

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

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Une insuffisance surrénalienne complète doit être différenciée d'une hypocortisolémie isolée ou d'effets non spécifiques associés à une levée brutale de l'hypercorticisme par l'évaluation des électrolytes sériques.

Des signes associés à une insuffisance surrénalienne iatrogène, tels que faiblesse, léthargie, anorexie, vomissements et diarrhée, peuvent être observés, particulièrement en cas de suivi insuffisant de l'animal (voir 4.9). Ces signes sont généralement réversibles après une période variable suivant l'arrêt du traitement. Une crise addisonienne aiguë (choc) peut aussi se produire (voir 4.10). Des effets indésirables tels que léthargie, vomissements, diarrhée et anorexie ont été constatés chez des chiens traités par le trilostane sans preuve pour autant d'insuffisance surrénalienne.

Quelques rares cas isolés de nécrose de la glande surrénale risquant d'entraîner un hypocorticisme ont été signalés chez des chiens traités.

Le traitement par le médicament vétérinaire peut démasquer un dysfonctionnement rénal subclinique.

Le traitement peut révéler une polyarthrite jusque-là cachée, par la réduction des quantités circulantes de corticostéroïdes endogènes.

Quelques cas de morts subites en cours de traitement ont été rapportées.

D'autres effets indésirables, rares et de faible intensité peuvent apparaître : ataxie, salivation intense, ballonnements, trémulations musculaires et symptômes cutanés.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

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

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

Ne pas utiliser chez les femelles gestantes ou allaitantes, ou chez les animaux destinés à la reproduction.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Les possibilités d'interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été spécifiquement étudiées. Étant donné que l'hypercorticisme touche principalement les chiens âgés, nombre d'entre eux reçoivent des traitements concomitants. Aucune interaction n'a été observée dans les études cliniques.

On devra tenir compte du risque d'apparition d'une hyperkaliémie en cas d'utilisation concomitante du trilostane et de diurétiques épargneurs potassiques ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). L'utilisation concomitante de tels médicaments doit faire l'objet d'une analyse bénéfice/risque par le vétérinaire, car il a été signalé quelques décès (notamment des morts subites) chez les chiens recevant un traitement concomitant avec du trilostane et un IECA.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale. Administration en une prise quotidienne pendant le repas.

Pour débiter le traitement, la dose initiale recommandée est d'environ 2 mg/kg dans la mesure des associations permises par les différents dosages disponibles.

La dose journalière sera ajustée en fonction de la réponse de chaque animal, telle que déterminée par les résultats individuels d'analyses de sang (voir ci-dessous). S'il est nécessaire d'augmenter la dose journalière, il convient d'utiliser une combinaison des différents dosages disponibles pour le faire de façon progressive, en conservant une seule administration par jour. Les différents dosages existants doivent permettre de trouver la dose optimale pour chaque animal. Il convient d'administrer la plus petite dose efficace au contrôle des signes cliniques.

Enfin, si les symptômes ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante sur une période complète de 24h entre deux administrations, il convient d'augmenter la dose totale d'au maximum 50% et de la répartir en deux prises journalières : le matin et le soir.

Ne pas diviser ou ouvrir les capsules.

Un petit nombre d'animaux peut nécessiter une posologie supérieure à 10 mg/kg/j. Dans de telles situations, il conviendra de les surveiller de manière encore plus attentive.

Suivi

Des prélèvements sanguins pour analyses biochimiques (y compris le dosage des électrolytes) et un test de stimulation à l'ACTH devront être effectués avant le début du traitement puis à 10 jours, 4 semaines, 12 semaines et après tous les 3 mois après le diagnostic initial et lors de chaque ajustement de la posologie. Les tests de stimulation à l'ACTH devront impérativement être effectués 4 à 6 heures

après l'administration du médicament vétérinaire pour garantir l'interprétation correcte des résultats. Il est préférable d'administrer la dose requise le matin pour permettre au vétérinaire d'effectuer les tests de suivi 4 à 6 heures après l'administration. L'amélioration clinique devra aussi être évaluée lors de chaque contrôle sanguin.

En cas d'absence de réponse au test de stimulation à l'ACTH en cours de suivi, le traitement devra être interrompu pendant 7 jours puis repris à une dose plus faible. Refaire un test de stimulation à l'ACTH 14 jours plus tard. Si le résultat est toujours négatif (absence de réponse à la stimulation), le traitement devra être suspendu jusqu'à la réapparition des signes cliniques d'hypocorticisme. Refaire un test de stimulation à l'ACTH un mois après la reprise du traitement.

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

Un surdosage peut provoquer conduire à des signes d'hypocorticisme (léthargie, perte d'appétit, vomissements, diarrhée, problèmes cardiovasculaires, collapsus).

Il n'y a pas eu de cas de mortalité après l'administration chronique de 36 mg/kg chez des chiens en bonne santé. Néanmoins, la mort peut survenir si des doses plus importantes sont administrées à des chiens souffrant d'hypercorticisme.

En l'absence d'antidote spécifique du trilostane, il est nécessaire d'interrompre le traitement et d'instaurer un traitement de soutien incluant l'administration de corticoïdes, une correction des désordres électrolytiques et une fluidothérapie, en fonction des signes cliniques.

En cas de surdosage aigu, il peut être bénéfique de provoquer des vomissements, puis d'administration du charbon actif.

Toute insuffisance surrénalienne iatrogène est en général rapidement réversible après l'arrêt du traitement. Cependant, ses effets peuvent se prolonger chez un faible pourcentage de chiens. Après un arrêt de traitement au trilostane d'une semaine, celui-ci pourra être réinstauré avec une dose réduite.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacotherapeutique: Inhibiteurs corticosurrénaux, anticorticoïdes, trilostane.
Code ATCvet: QH02CA01.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le trilostane inhibe la 3 β hydroxystéroïde-déshydrogénase de manière sélective et réversible, bloquant ainsi la production de cortisol, de corticostérone et d'aldostérone. Lorsqu'il est utilisé pour traiter l'hypercorticisme, le trilostane réduit la production des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes par le cortex surrénal. Les concentrations en circulation de ces stéroïdes sont donc également réduites. Le trilostane est aussi un antagoniste de l'activité de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope exogène). Il n'a aucun effet direct sur le système nerveux central ou le système cardiovasculaire.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques chez le chien ont démontré d'importantes variations entre les individus. Dans une étude pharmacocinétique sur des beagles de laboratoire, l'aire sous la courbe allait de 52 à 281 microgrammes/ml/min chez les chiens alimentés et de 16 à 175 microgrammes/ml/min chez les chiens non alimentés. Généralement, le trilostane est rapidement éliminé du plasma, les concentrations plasmatiques étant maximales dans une plage de 30 minutes à 2 heures 30 et revenant presque aux valeurs normales 6 à 12 heures après l'administration. Le principal métabolite actif du trilostane, le kétotrilostane, suit un schéma similaire. De plus, aucune accumulation de trilostane ou

de ses métabolites n'a été constatée dans le temps. Une étude de biodisponibilité orale chez le chien a démontré que le trilostane était mieux absorbé quand il était administré avec la nourriture.

Il a été démontré que le trilostane était excrété principalement dans les fèces chez le rat, ce qui indique que la principale voie métabolique est l'excrétion biliaire.

Chez le singe, le trilostane est excrété en quantités égales dans les fèces et dans les urines. Les résultats ont indiqué que le trilostane était bien et rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal chez le rat et le singe et qu'il s'accumule dans les glandes surrénales du rat.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Amidon de maïs
Monohydrate lactose
Stéarate de magnésium
Gélatine

6.2 Incompatibilités majeures

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

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Trois plaquettes thermoformées en PVC-PVdc/aluminium, chacune renferme 10 gélules.

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

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Pays-Bas

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

BE-V499102

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

Date de première autorisation : 30/06/2016
Date du dernier renouvellement : 17/01/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/11/2021

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.