

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

ADRESTAN 30 MG GELULES

2. Composition qualitative et quantitative

Une gélule contient :

Substance(s) active(s) :

Trilostane	30,000 mg
------------------	-----------

Excipient(s) :

Dioxyde de titane (E171).....	1,190 mg
-------------------------------	----------

Oxyde de fer jaune (E172).....	0,045 mg
--------------------------------	----------

Oxyde de fer noir (E172).....	0,672 mg
-------------------------------	----------

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Gélule.

Gélule de corps blanc et de coiffe noire avec une impression du dosage sur le corps de la gélule.

4.1. Espèces cibles

Chiens.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les chiens :

-Traitement de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire (maladie de Cushing) ou d'origine surrénalienne (syndrome de Cushing surrénalien).

4.3. Contre-indications

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

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

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Un diagnostic précis d'hypercorticisme est essentiel.

S'il n'y a pas de réponse au traitement, le diagnostic devra être reconsidéré. Des augmentations de dose peuvent parfois être nécessaires.

Les vétérinaires doivent être vigilants sur le fait que les chiens atteints d'hypercorticisme présentent un risque accru de pancréatite. Ce risque pourrait ne pas être diminué après un traitement par le trilostane.

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Comme la majorité des cas d'hypercorticisme concerne des chiens âgés de 10 à 15 ans, des affections concomitantes sont souvent présentes. Il est particulièrement important de vérifier l'absence d'affection hépatique primitive ou d'insuffisance rénale, étant donné que le produit est contre-indiqué dans ces situations.

Une surveillance sanguine étroite devra être réalisée pendant le traitement. Une attention particulière sera prêtée aux enzymes hépatiques, aux électrolytes, à l'urée et à la créatinine.

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

En cas de traitement préalable au mitotane, les capacités stéroïdogéniques du chien peuvent être altérées. 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 produit devra être utilisé avec une extrême précaution chez les chiens atteints d'une anémie préexistante dans la mesure où une réduction supplémentaire de l'hématocrite et de l'hémoglobine peut survenir. Des contrôles réguliers devront être réalisés.

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

Le trilostane peut entraîner une diminution de la synthèse de testostérone et a des propriétés anti-progestatives. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler les gélules.

Se laver les mains à l'eau et au savon après usage ou exposition accidentelle au produit.

Le contenu des gélules peut provoquer des irritations et une hypersensibilité cutanées et oculaires. Ne pas fractionner ni

ouvrir les gélules. En cas d'ouverture accidentelle des gélules et de contact avec la peau ou de projection dans les yeux, laver immédiatement à grande eau. Si l'irritation persiste, demander l'avis d'un médecin.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue au trilostane ou à l'un des excipients doivent éviter d'être en contact avec le produit.

En cas d'ingestion accidentelle, demander immédiatement l'avis d'un médecin et présenter la notice ou la boîte du médicament.

iii) Autres précautions

Aucune.

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 symptômes associés à une insuffisance surrénalienne iatrogène tels que faiblesse, léthargie, anorexie, vomissements ou diarrhée peuvent être observés, particulièrement en cas de suivi insuffisant de l'animal (cf. rubrique « Posologie et voie d'administration »). Ces signes sont généralement réversibles dans une période variable après l'arrêt du traitement. Une crise addisonienne aiguë (choc) peut aussi se produire (cf. rubrique « Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire »).

Une léthargie, des vomissements, de la diarrhée et une anorexie ont été observés chez des chiens traités au trilostane sans preuve pour autant d'insuffisance surrénalienne.

Quelques rares cas isolés de nécrose de la glande surrénale ont été observés chez des chiens traités au trilostane, pouvant aboutir à une insuffisance surrénalienne.

Le traitement par le trilostane peut démasquer une insuffisance rénale subclinique.

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

Quelques 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 chiennes gestantes ou allaitantes ou chez des 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. Etant donné que l'hypercorticisme touche principalement les chiens âgés, beaucoup peuvent recevoir plusieurs traitements concomitants. Les études cliniques n'ont montré aucune interaction.

Le risque d'apparition d'une hyperkaliémie devra être pris en compte si le trilostane est utilisé concomitamment avec des diurétiques épargneurs potassiques ou des 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 rapporté quelques décès (notamment quelques morts subites) de chiens traités concomitamment avec du trilostane et un IECA.

4.9. Posologie et voie d'administration

Voie orale. 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 ouvrir les gélules.

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

Suivi :

A la suite du diagnostic initial et après un ajustement de la posologie, le praticien effectuera, préalablement au traitement (ou à l'ajustement de traitement), à 10 jours, à 4 semaines, à 12 semaines, puis tous les 3 mois, des prélèvements sanguins pour des analyses biochimiques (y compris le dosage des électrolytes) et un test de stimulation de la cortisolémie par l'ACTH. Ce test doit impérativement être réalisé 4 à 6 heures après l'administration du produit pour permettre une interprétation précise 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 être évaluée à chaque contrôle sanguin.

Dans le cas d'une absence de réponse de la cortisolémie à une stimulation par l'ACTH (« test de stimulation de la cortisolémie plat ») lors d'un contrôle sanguin, le traitement devra être arrêté pendant 7 jours, puis rétabli à une dose plus faible. Le test à l'ACTH devra être répété 14 jours plus tard. En cas de nouvelle absence de réponse à la stimulation, le traitement devra être suspendu jusqu'à la réapparition des symptômes d'hypercorticisme. Le test à l'ACTH sera renouvelé au bout d'un mois après reprise du traitement.

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

Un surdosage peut conduire à des signes d'hypocorticisme (léthargie, anorexie, vomissements, diarrhée, signes cardiovasculaires, choc). Il n'y a pas eu de cas de mortalité après l'administration chronique de dose 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.

Il n'y a pas d'antidote spécifique du trilostane. Il est nécessaire d'interrompre le traitement et d'instaurer un traitement de soutien incluant une substitution en glucocorticoïdes, 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, suivis de l'administration de charbon activé.

Toute insuffisance surrénalienne iatrogène est en général rapidement réversible à 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 pharmacothérapeutique : Inhibiteurs corticosurrénaux, anti-corticostéroïdes, trilostane.

Code ATC-vet : QH02CA01.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le trilostane est un inhibiteur enzymatique de la stéroïdogénèse ciblant de manière réversible la 3 bêta-hydroxy

déshydrogénase, bloquant ainsi la synthèse de cortisol, de corticostérone et d'aldostérone. Lorsqu'on l'utilise pour traiter l'hypercorticisme (syndrome de Cushing), il diminue les sécrétions de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes par le cortex surrénalien. Les concentrations circulantes en stéroïdes sont donc réduites. Le trilostane s'oppose également à l'activité de l'hormone adrénocorticotrope exogène (ACTH). Il n'a aucun effet direct sur le système nerveux central, ni sur le système cardiovasculaire.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques chez le chien ont montré une grande variabilité inter-individuelle. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des chiens Beagles de laboratoire, l'aire sous la courbe (AUC) a varié de 52 à 281 µg/ml/min chez les chiens nourris contre 16 à 175 µg/ml/min chez les chiens à jeun. En général, le trilostane est rapidement éliminé du plasma ; il atteint une concentration maximale entre 30 minutes et 2 heures 30 minutes après l'administration du produit, avant de retourner au niveau basal après 6 à 12 heures. Le métabolite immédiat du trilostane, le kétotrilostane, suit le même processus. De plus, aucune preuve d'accumulation dans le temps du trilostane ou de ses métabolites n'a été décelée. Une étude de biodisponibilité orale chez le chien a montré que le trilostane était bien mieux absorbé lorsqu'il était administré avec les aliments.

Il a été montré, chez le rat, que le trilostane était excrété essentiellement dans les fèces, ceci désignant l'excrétion biliaire comme la principale voie métabolique de cette espèce. Chez le singe, le trilostane est excrété à parts égales dans les fèces et les urines. Il a été montré que le trilostane est rapidement et efficacement absorbé dans le tube digestif chez le rat et le singe, et qu'il s'accumule dans les glandes surrénales du rat.

6.1. Liste des excipients

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Amidon de maïs

Lactose monohydraté

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

A 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

Plaquette thermoformée PVC/PVDC/aluminium

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

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

DECHRA REGULATORY
HANDELSWEG 25
5531 AE BLADEL
PAYS-BAS

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/2932733 3/2016

Boîte de 3 plaquettes thermoformées de 10 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

29/02/2016 - 27/01/2021

10. Date de mise à jour du texte

09/03/2021