

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Isemid 1 mg comprimé à croquer pour chiens (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg comprimé à croquer pour chiens (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg comprimé à croquer pour chiens (> 23-60 kg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient :

Substance active :

Isemid 1 mg 1 mg de torasémide

Isemid 2 mg 2 mg de torasémide

Isemid 4 mg 4 mg de torasémide

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

Comprimés oblong marron, sécables. Les comprimés peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Chiens.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Traitement des signes cliniques, y compris l'œdème pulmonaire, liés à une insuffisance cardiaque congestive chez le chien.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale.

Ne pas utiliser en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension.

Ne pas utiliser en association avec d'autres diurétiques de l'anse.

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

4.4 Mises en garde particulières

La dose initiale/d'entretien peut être temporairement augmentée lorsque l'œdème pulmonaire devient plus grave, c'est-à-dire en cas d'atteinte du stade d'œdème alvéolaire (voir rubrique 4.9).

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

Chez les chiens présentant un œdème pulmonaire aigu nécessitant un traitement d'urgence, l'administration d'une spécialité vétérinaire injectable est préconisée en première intention, avant toute prise en charge par un traitement diurétique par voie orale.

La fonction rénale (mesure de l'urémie et de la créatinine, ainsi que du Rapport Protéine sur Créatinine Urinaire (RPCU)), l'état d'hydratation et l'état d'électrolytes sériques doivent être surveillés avant et pendant le traitement à des intervalles très réguliers, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice / risque réalisée par le vétérinaire responsable (voir rubriques 4.3 et 4.6 du RCP).

La réponse diurétique au torasémide peut augmenter avec le temps après administration répétée, en particulier à des doses supérieures à 0,2 mg / kg / jour; par conséquent, une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

Le torasémide doit être utilisé avec prudence dans les cas de diabète sucré. La surveillance de la glycémie chez les animaux diabétiques est recommandée avant et pendant le traitement. Chez les chiens présentant un déséquilibre en électrolyte et / ou en eau préexistant, ce problème doit être corrigé avant le traitement par le torasémide.

Le torasémide augmente la soif, les chiens doivent avoir libre accès à de l'eau fraîche. En cas de perte d'appétit et / ou de vomissements et / ou de léthargie ou en cas d'ajustement du traitement, la fonction rénale (urémie et créatinémie ainsi que le rapport protéines sur créatinine urinaire (RPCU)) doivent être évalués.

Lors d'un essai clinique terrain, l'efficacité d'Isemid a été démontrée lorsqu'il était utilisé en traitement de première intention. Le remplacement d'un diurétique de l'anse par ce médicament vétérinaire n'a pas été évalué, une telle modification ne devrait être mise en place que sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice / risque réalisée par le vétérinaire responsable.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les chiens pesant moins de 2,5 kg. Pour ces animaux, utilisez uniquement après évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire responsable.

Les comprimés sont aromatisés.

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

Le médicament vétérinaire peut provoquer une augmentation de la miction, de la soif et / ou des troubles gastro-intestinaux et / ou une hypotension et / ou une déshydratation en cas d'ingestion. Les comprimés partiellement utilisés doivent être replacés dans la plaquette thermoformée puis dans le carton d'origine afin d'en éviter l'accès aux enfants. En cas d'ingestion accidentelle, en particulier par un enfant, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Ce médicament vétérinaire peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie) chez les personnes sensibilisées au torasémide. Les personnes présentant une hypersensibilité connue au torasémide, aux sulfamides ou à l'un des excipients doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Si des symptômes d'allergie apparaissent, consulter un médecin et lui montrer l'emballage du produit.

Se laver les mains après utilisation.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Lors d'une étude clinique terrain, une insuffisance rénale, une augmentation des paramètres sanguins rénaux, une hémococoncentration et une altération des taux d'électrolytes (chlorure, sodium, potassium, phosphore, magnésium, calcium) ont été très fréquemment observées.

Les signes cliniques suivants ont été fréquemment observés: signes gastro-intestinaux épisodiques tels que vomissements et diarrhée, déshydratation, polyurie, polydipsie, incontinence urinaire, anorexie, perte de poids et léthargie.

Durant les études précliniques, d'autres effets compatibles avec l'activité pharmacologique du torasémide ont été observés chez le chien en bonne santé à la dose recommandée, tels qu'un assèchement des muqueuses de la cavité buccale, une augmentation réversible des concentrations sériques de glucose et d'aldostérone, une diminution de la densité spécifique de l'urine et une augmentation du pH de l'urine.

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

Des études de laboratoire sur des rats et des lapins ont montré une foetotoxicité à des doses materno-toxiques. L'innocuité du produit n'ayant pas été établie chez l'espèce cible, il est déconseillé de l'utiliser pendant la gestation, la lactation et chez les animaux destinés à la reproduction.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Une administration concomitante de diurétiques de l'anse et d'AINS peut conduire à une diminution de la réponse natriurétique.

L'utilisation concomitante avec des AINS, des aminosides ou des céphalosporines peut augmenter le risque de néphrotoxicité et / ou d'ototoxicité de ces médicaments.

Le torasémide peut contrarier l'action des hypoglycémisants oraux.

Le torasémide peut augmenter le risque d'allergie aux sulfamides.

En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes, les effets de la perte de potassium peuvent être potentialisés.

En cas d'administration concomitante d'amphotéricine B, on peut observer un risque accru de néphrotoxicité et une intensification du déséquilibre électrolytique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été rapportée après l'administration concomitante de torasémide et de digoxine; cependant, l'hypokaliémie peut augmenter les arythmies induites par la digoxine.

Le torasémide peut réduire l'excrétion rénale des salicylates, entraînant un risque accru de toxicité.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration de torasémide avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Étant donné que la liaison aux protéines facilite la sécrétion rénale du torasémide, une diminution de cette liaison par déplacement d'un autre médicament peut entraîner une résistance au diurétique.

L'administration concomitante de torasémide avec d'autres substances métabolisées par les familles 3A4 du cytochrome P450 (par exemple: enalapril, buprénorphine, doxycycline, cyclosporine) et 2E1 (isoflurane, sévoflurane, théophylline) peut diminuer leur clairance systémique.

L'effet des médicaments vétérinaires antihypertenseurs, en particulier des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), peut être potentialisé en cas d'administration concomitante du torasémide.

4.9 Posologie et voie d'administration

Voie orale.

La dose initiale / d'entretien recommandée est de 0,13 à 0,25 mg de torasémide / kg de poids corporel / jour, une fois par jour.

En cas d'œdème pulmonaire modéré ou grave, cette dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 0,4 mg / kg de poids corporel / jour une fois par jour.

Des doses de 0,26 mg / kg et plus ne doivent être administrées que pendant une période maximale de 5 jours. Après cette période, la dose doit être réduite à la dose d'entretien et un examen du chien par le vétérinaire doit être réalisé dans les jours suivants.

Le tableau suivant montre le schéma posologique dans la plage de dosages recommandés de 0,13 à 0,4 mg / kg / jour:

Poids corporel du chien (kg)	Dosage et nombre de comprimés d'Isemid à administrer	
	Dosage initial/d'entretien (0,13 à 0,25 mg/kg/jour)	Augmentation temporaire de la dose (0,26 à 0,40 mg/kg/jour)
	1 mg	
2,5 à 4	½	1
> 4 à 6	1	1 + ½
> 6 à 8	De 1 à 1 + ½	De 2 à 2 + ½
> 8 à 11,5	De 1 + ½ à 2	De 2 + ½ à 3
	2 mg	
> 11,5 à 15	De 1 à 1 + ½	2
> 15 à 23	De 1 + ½ à 2	De 2 + ½ à 3
	4 mg	
> 23 à 30	De 1 à 1 + ½	2
> 30 à 40	De 1 + ½ à 2	De 2 + ½ à 3
> 40 à 60	De 2 à 2 + ½	De 3 à 4

La posologie doit être ajustée pour maintenir le confort du patient en tenant compte de sa fonction rénale et de son équilibre électrolytique. Une fois que les signes d'insuffisance cardiaque congestive ont été contrôlés et que le patient est stable, si le traitement diurétique à long terme est nécessaire, il doit être poursuivi à la plus faible dose efficace du médicament.

Si le chien ne prend pas le comprimé spontanément, il peut être administré avec de la nourriture ou directement dans la gueule de l'animal.

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

Après administration de 3 à 5 fois la dose à des chiens en bonne santé pendant 5 jours consécutifs, suivie de 177 administrations quotidiennes de 3 fois et 5 fois la dose thérapeutique maximale recommandée pour l'entretien, des modifications histopathologiques des reins (inflammation interstitielle, dilatation des tubules rénaux et kystes sous-capsulaires) ont été observés en plus des effets observés après l'administration de la dose recommandée (voir rubrique 4.6). Les lésions rénales

étaient toujours présentes 28 jours après la fin du traitement. Les caractéristiques microscopiques des lésions suggèrent un processus de réparation en cours. Ces lésions pourraient probablement être considérées comme effet pharmacodynamique (diurèse) et n'ont pas été associées à des signes de glomérulosclérose ou de fibrose interstitielle. Des modifications transitoires dose/dépendant dans les glandes surrénales, consistant en une hypertrophie / hyperplasie réactive minime à modérée, probablement liée à une production élevée d'aldostérone, ont été observées chez les chiens traités avec une dose thérapeutique recommandée 5 fois plus élevée. Une augmentation de l'albumine sérique a été observée. Des altérations de l'ECG sans aucun signe clinique (augmentation de l'onde P et / ou de l'intervalle QT) ont été observées chez certains animaux après l'administration de 5 fois la dose maximale recommandée. Le rôle causal des modifications des valeurs d'électrolytes plasmatiques ne peut être exclu.

Après administration de 3 à 5 fois la dose thérapeutique maximale recommandée chez le chien en bonne santé, une diminution de l'appétit a été observée, ce qui a entraîné une perte de poids dans certains cas.

En cas de surdosage, le traitement serait laissé à la discrétion du vétérinaire responsable, en fonction des signes présentés.

4.11 Temps d'attente

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: système cardiovasculaire, diurétique de l'anse, sulfamides.
Code ATCvet : QC03CA04

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le torasémide appartient à la classe des diurétiques de l'anse pyridines-3-sulfonylurées, également appelés diurétiques à haut plafond. Le torasémide présente une structure chimique entre celle des diurétiques de l'anse (tels que le furosémide) et celle des bloqueurs des canaux Cl^- .

Le principal site d'action du torasémide est la portion médullaire de la branche ascendante de l'anse de Henlé, où il inhibe les co-transporteurs $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ localisés dans la membrane luminale (côté urine) et bloque la réabsorption active du sodium et du chlorure. Par conséquent, l'activité diurétique du torasémide est davantage en corrélation avec le taux d'excrétion du torasémide dans l'urine qu'avec la concentration dans le sang.

Comme la branche ascendante de l'anse de Henlé est imperméable à l'eau, l'inhibition du mouvement des $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ du pôle luminal vers l'espace interstitiel augmente les concentrations en ions dans le lumen et produit un interstitium médullaire hypertonique. En conséquence, la réabsorption d'eau dans le tube collecteur est inhibée et le volume d'eau dans le pôle luminal augmente.

Le torasémide entraîne une augmentation dose-dépendante significative du débit urinaire et de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium. Le torasémide a une activité diurétique plus puissante et plus longue que le furosémide.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez les chiens, après une administration intraveineuse unique de 0,2 mg de torasémide / kg de poids corporel, la clairance totale moyenne était de 22,1 mL / h / kg, avec un volume de distribution moyen de 166 mL / kg et une demi-vie terminale moyenne d'environ 6 heures. Après administration orale de 0,2 mg de torasémide / kg de poids corporel, la biodisponibilité absolue est d'environ 99% basée sur des données de concentration plasmatique et de 93% basée des données de concentration urinaire. L'alimentation a entraîné une augmentation significative de 37% de l' $\text{AUC}_{0-\infty}$ du torasémide et un T_{max} légèrement retardé, mais dans des conditions de jeûne et d'alimentation, les concentrations maximales (C_{max}) sont approximativement les mêmes (2015 $\mu\text{g} / \text{L}$ contre 2221 $\mu\text{g} / \text{L}$,

respectivement). De plus, l'effet diurétique du torasémide est approximativement le même chez les sujets nourris et à jeun. Par conséquent, le médicament peut être administré avec ou sans nourriture.

Chez le chien, la liaison aux protéines plasmatiques est > 98%.

Une proportion importante de la dose (environ 60%) est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

La proportion de torasémide excrétée dans l'urine est approximativement la même chez les sujets à jeun ou nourris (61% contre 59% respectivement).

Deux métabolites (un métabolite désalkylé et un métabolite hydroxylé) ont été identifiés dans l'urine.

La molécule mère est métabolisée par les familles 3A4 et 2E1 du cytochrome P450 hépatiques et, dans une moindre mesure, par le 2C9.

Aucune accumulation de torasémide n'est observée après une administration orale répétée une fois par jour pendant 10 jours, quelle que soit la dose administrée (allant de 0,1 à 0,4 mg / kg), même si une légère proportionnalité à la supra dose est observée.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Povidone (K30)

Arôme foie de porc

Sucre compressé

Crospovidone (type B)

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités majeures

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Toute fraction de comprimé doit être conservée dans la plaquette thermoformée d'origine et donner à la prochaine administration.

Conserver les comprimés hors de la portée des animaux afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Plaquette thermoformée polyamide/aluminium/PVC, thermoscellée avec feuille d'aluminium (chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés), dans une boîte carton.

Tous les dosages sont disponibles dans les présentations suivantes :

Boîte de 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

CEVA SANTE ANIMALE
10 AVENUE DE LA BALLASTIERE
33500 LIBOURNE
FRANCE

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

EU/2/18/232/001-006

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

Date de première autorisation : 09/01/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION**
- C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS (LMR)**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(es) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
France

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverne
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA DÉLIVRANCE ET L'UTILISATION

Médicament vétérinaire soumis à prescription.

C. MENTION DES LIMITES MAXIMALES DE RÉSIDUS

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte carton (30 comprimés)

Boîte carton (90 comprimés)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Isemid 1 mg comprimé à croquer pour chiens (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg comprimé à croquer pour chiens (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg comprimé à croquer pour chiens (> 23-60 kg)

torasémide

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé à croquer contient :

1 mg de torasémide

2 mg de torasémide

4 mg de torasémide

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

30 comprimés à croquer

90 comprimés à croquer

5. ESPÈCES CIBLES

Chiens

6. INDICATION(S)

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

8. TEMPS D'ATTENTE

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Lire la notice avant utilisation.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP {mois/année}

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Toute fraction de comprimé doit être conservé dans la plaquette thermoformée d'origine et donner à la prochaine administration.

Conserver les comprimés hors de la portée des animaux.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Élimination : lire la notice.

13. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRAIRE» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ECHEANT

À usage vétérinaire.

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS»

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ceva Santé Animale
10 avenue de la Ballastière
33500 Libourne - France

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

EU/2/18/232/001 (30 comprimés de 1 mg)

EU/2/18/232/002 (90 comprimés de 1 mg)

EU/2/18/232/003 (30 comprimés de 2 mg)

EU/2/18/232/004 (90 comprimés de 2 mg)

EU/2/18/232/005 (30 comprimés de 4 mg)

EU/2/18/232/006 (90 comprimés de 4 mg)

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU FILM THERMOSOUDE**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Isemid 1 mg comprimé à croquer pour chiens

Isemid 2 mg comprimé à croquer pour chiens

Isemid 4 mg comprimé à croquer pour chiens

Torasémide



2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ



3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. LA MENTION «À USAGE VÉTÉRINAIRE»

À usage vétérinaire.

B. NOTICE

NOTICE

Isemid 1 mg comprimé à croquer pour chiens (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimé à croquer pour chiens (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimé à croquer pour chiens (> 23-60 kg)

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENT

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Ceva Santé Animale
10, avenue de La Ballastière
33500 Libourne
France

Fabricants responsables de la libération des lots:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
France

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Lourné
France

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Isemid 1 mg comprimé à croquer pour chiens (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimé à croquer pour chiens (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimé à croquer pour chiens (> 23-60 kg)
torasémide

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Chaque comprimé à croquer contient :

Substance active :

Isemid 1 mg	1 mg de torasémide
Isemid 2 mg	2 mg de torasémide
Isemid 4 mg	4 mg de torasémide

Les comprimés à croquer sont marrons, oblongs et peuvent être divisés en deux moitiés égales.

4. INDICATION(S)

Traitement des signes cliniques, y compris l'œdème pulmonaire, liés à une insuffisance cardiaque congestive chez le chien.

5. CONTRE-INDICATIONS

Ne pas utiliser en cas d'insuffisance rénale.

Ne pas utiliser en cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension.

Ne pas utiliser en association avec d'autres diurétiques de l'anse.

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

6. EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'une étude clinique terrain, une insuffisance rénale, une augmentation des paramètres sanguins rénaux, une hémococoncentration et une altération des taux d'électrolytes (chlorure, sodium, potassium, phosphore, magnésium, calcium) ont été très fréquemment observées.

Les signes cliniques suivants ont été fréquemment observés: signes gastro-intestinaux épisodiques tels que vomissements et diarrhée, déshydratation, polyurie, polydipsie, incontinence urinaire, anorexie, perte de poids et léthargie.

Durant les études précliniques, d'autres effets compatibles avec l'activité pharmacologique du torasémide ont été observés chez le chien en bonne santé à la dose recommandée, tels qu'un assèchement des muqueuses de la cavité buccale, une augmentation réversible des concentrations sériques de glucose et d'aldostérone, une diminution de la densité spécifique de l'urine et une augmentation du pH de l'urine.

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)

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Chiens.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

La dose initiale / d'entretien recommandée est de 0,13 à 0,25 mg de torasémide / kg de poids corporel / jour, une fois par jour.

En cas d'œdème pulmonaire modéré ou grave, cette dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 0,4 mg / kg de poids corporel / jour une fois par jour.

Des doses de 0,26 mg / kg et plus ne doivent être administrées que pendant une période maximale de 5 jours. Après cette période, la dose doit être réduite à la dose d'entretien et un examen du chien par le vétérinaire doit être réalisé dans les jours suivants.

Le tableau suivant montre le schéma posologique dans la plage de dosages recommandés de 0,13 à 0,4 mg / kg / jour:

Poids corporel du chien (kg)	Dosage et nombre de comprimés d'Isemid à administrer	
	Dosage initial/d'entretien (0,13 à 0,25 mg/kg/jour)	Augmentation temporaire de la dose (0,26 à 0,40 mg/kg/jour)
	1 mg	
2,5 à 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 à 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 à 8	De 1 à $1 + \frac{1}{2}$	De 2 à $2 + \frac{1}{2}$
> 8 à 11,5	De $1 + \frac{1}{2}$ à 2	De $2 + \frac{1}{2}$ à 3
	2 mg	
> 11,5 à 15	De 1 à $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 à 23	De $1 + \frac{1}{2}$ à 2	De $2 + \frac{1}{2}$ à 3
	4 mg	
> 23 à 30	De 1 à $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 à 40	De $1 + \frac{1}{2}$ à 2	De $2 + \frac{1}{2}$ à 3
> 40 à 60	De 2 à $2 + \frac{1}{2}$	De 3 à 4

La posologie doit être ajustée pour maintenir le confort du patient en tenant compte de sa fonction rénale et de son équilibre électrolytique. Une fois que les signes d'insuffisance cardiaque congestive ont été contrôlés et que le patient est stable, si le traitement diurétique à long terme est nécessaire, il doit être poursuivi à la plus faible dose efficace du médicament.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Si le chien ne prend pas le comprimé spontanément, il peut être administré avec de la nourriture ou directement dans la gueule de l'animal.

10. TEMPS D'ATTENTE

Sans objet.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur la boîte ou la plaquette thermoformée après EXP.

La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Toute fraction de comprimé doit être conservée dans la plaquette thermoformée d'origine et donner à la prochaine administration.

Conserver les comprimés hors de la portée des animaux afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions particulières pour chaque espèce cible :

La dose initiale/d'entretien peut être temporairement augmentée lorsque l'œdème pulmonaire devient plus grave, c'est-à-dire en cas d'atteinte du stade d'œdème alvéolaire (voir rubrique « Posologie pour chaque espèce, voie(s) et mode d'administration »).

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

Chez les chiens présentant un œdème pulmonaire aigu nécessitant un traitement d'urgence, l'administration d'une spécialité vétérinaire injectable est préconisée en première intention, avant toute prise en charge par un traitement diurétique par voie orale.

La réponse diurétique au torasémide peut augmenter avec le temps après administration répétée, en particulier à des doses supérieures à 0,2 mg / kg / jour; par conséquent, une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

La fonction rénale (mesure de l'urémie et de la créatinine, ainsi que du Rapport Protéine sur Créatinine Urinaire (RPCU)), l'état d'hydratation et l'état d'électrolytes sériques doivent être surveillés avant et pendant le traitement à des intervalles très réguliers, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice / risque réalisée par le vétérinaire responsable (voir rubriques "Contre-indications" et "Effets indésirables").

Le torasémide doit être utilisé avec prudence dans les cas de diabète sucré. La surveillance de la glycémie chez les animaux diabétiques est recommandée avant et pendant le traitement. Chez les chiens présentant un déséquilibre en électrolyte et / ou en eau préexistant, ce problème doit être corrigé avant le traitement par le torasémide.

Le torasémide augmente la soif, les chiens doivent avoir libre accès à de l'eau fraîche. En cas de perte d'appétit et / ou de vomissements et / ou de léthargie ou en cas d'ajustement du traitement, la fonction rénale (urémie et créatininémie ainsi que le rapport protéines sur créatinine urinaire (RPCU)) doivent être évalués.

Lors d'un essai clinique terrain, l'efficacité d'Isemid a été démontrée lorsqu'il était utilisé en traitement de première intention. Le remplacement d'un diurétique de l'anse par ce médicament vétérinaire n'a pas été évalué, une telle modification ne devrait être mise en place que sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice / risque réalisée par le vétérinaire responsable.

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez les chiens pesant moins de 2,5 kg. Pour ces animaux, utilisez uniquement après évaluation du rapport bénéfices/risques par le vétérinaire responsable.

Les comprimés sont aromatisés.

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

Le médicament vétérinaire peut provoquer une augmentation de la miction, de la soif et / ou des troubles gastro-intestinaux et / ou une hypotension et / ou une déshydratation en cas d'ingestion. Les comprimés partiellement utilisés doivent être replacés dans la plaquette thermoformée puis dans le carton d'origine afin d'en éviter l'accès aux enfants. En cas d'ingestion accidentelle, en particulier par un enfant, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquetage.

Ce médicament vétérinaire peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie) chez les personnes sensibilisées au torasémide. Les personnes présentant une hypersensibilité connue au torasémide, aux sulfamides ou à l'un des excipients doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. Si des symptômes d'allergie apparaissent, consulter un médecin et lui montrer l'emballage du produit.

Se laver les mains après utilisation.

Gestation et lactation :

Des études de laboratoire sur des rats et des lapins ont montré une foetotoxicité à des doses maternotoxiques. L'innocuité du produit n'ayant pas été établie chez l'espèce cible, il est déconseillé de l'utiliser pendant la gestation, la lactation et chez les animaux destinés à la reproduction.

Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions :

Une administration concomitante de diurétiques de l'anse et d'AINS peut conduire à une diminution de la réponse natriurétique.

L'utilisation concomitante avec des AINS, des aminosides ou des céphalosporines peut augmenter le risque de néphrotoxicité et / ou d'ototoxicité de ces médicaments.

Le torasémide peut contrarier l'action des hypoglycémisants oraux.

Le torasémide peut augmenter le risque d'allergie aux sulfamides.

En cas d'administration concomitante de corticostéroïdes, les effets de la perte de potassium peuvent être potentialisés.

En cas d'administration concomitante d'amphotéricine B, on peut observer un risque accru de néphrotoxicité et une intensification du déséquilibre électrolytique.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été rapportée après l'administration concomitante de torasémide et de digoxine; cependant, l'hypokaliémie peut augmenter les arythmies induites par la digoxine.

Le torasémide peut réduire l'excrétion rénale des salicylates, entraînant un risque accru de toxicité.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration de torasémide avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Étant donné que la liaison aux protéines facilite la sécrétion rénale du torasémide, une diminution de cette liaison par remplacement d'un autre médicament peut entraîner une résistance au diurétique.

L'administration concomitante de torasémide avec d'autres substances métabolisées par les familles 3A4 du cytochrome P450 (par exemple: enalapril, buprénorphine, doxycycline, cyclosporine) et 2E1 (isoflurane, sévoflurane, théophylline) peut diminuer leur clairance systémique.

L'effet des médicaments vétérinaires antihypertenseurs, en particulier des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), peut être potentialisé en cas d'administration concomitante du torasémide.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

Après administration de 3 à 5 fois la dose à des chiens en bonne santé pendant 5 jours consécutifs, suivie de 177 administrations quotidiennes de 3 fois et 5 fois la dose thérapeutique maximale recommandée pour l'entretien, des modifications histopathologiques des reins (inflammation interstitielle, dilatation des tubules rénaux et kystes sous-capsulaires) ont été observés en plus des effets observés après l'administration de la dose recommandée (voir rubrique 4.6). Les lésions rénales étaient toujours présentes 28 jours après la fin du traitement. Les caractéristiques microscopiques des lésions suggèrent un processus de réparation en cours. Ces lésions pourraient probablement être considérées comme effet pharmacodynamique (diurèse) et n'ont pas été associées à des signes de glomérulosclérose ou de fibrose interstitielle. Des modifications transitoires dose/dépendant dans les glandes surrénales, consistant en une hypertrophie / hyperplasie réactive minime à modérée, probablement liée à une production élevée d'aldostérone, ont été observées chez les chiens traités avec une dose thérapeutique recommandée 5 fois plus élevée. Une augmentation de l'albumine sérique a été observée. Des altérations de l'ECG sans aucun signe clinique (augmentation de l'onde P et / ou de l'intervalle QT) ont été observées chez certains animaux après l'administration de 5 fois la dose maximale recommandée. Le rôle causal des modifications des valeurs d'électrolytes plasmatiques ne peut être exclu.

Après administration de 3 à 5 fois la dose thérapeutique maximale recommandée chez le chien en bonne santé, une diminution de l'appétit a été observée, ce qui a entraîné une perte de poids dans certains cas.

En cas de surdosage, le traitement serait laissé à la discrétion du vétérinaire responsable, en fonction des signes présentés.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

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

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Présentations :

Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés dans une boîte carton.

Tous les dosages sont disponibles en boîte de 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Propriétés pharmacodynamiques

Le torasémide appartient à la classe des diurétiques de l'anse pyridines-3-sulfonylurées, également appelés diurétiques à haut plafond. Le torasémide présente une structure chimique entre celle des diurétiques de l'anse (tels que le furosémide) et celle des bloqueurs des canaux Cl^- .

Le principal site d'action du torasémide est la portion médullaire de la branche ascendante de l'anse de Henlé, où il inhibe les co-transporteurs $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ localisés dans la membrane luminale (côté urine) et bloque la réabsorption active du sodium et du chlorure. Par conséquent, l'activité diurétique du torasémide est davantage en corrélation avec le taux d'excrétion du torasémide dans l'urine qu'avec la concentration dans le sang.

Comme la branche ascendante de l'anse de Henlé est imperméable à l'eau, l'inhibition du mouvement des $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ du pôle luminal vers l'espace interstitiel augmente les concentrations en ions dans le lumen et produit un interstitium médullaire hypertonique. En conséquence, la réabsorption d'eau dans le tube collecteur est inhibée et le volume d'eau dans le pôle luminal augmente.

Le torasémide entraîne une augmentation dose-dépendante significative du débit urinaire et de l'excrétion urinaire de sodium et de potassium. Le torasémide a une activité diurétique plus puissante et plus longue que le furosémide.

Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez les chiens, après une administration intraveineuse unique de 0,2 mg de torasémide / kg de poids corporel, la clairance totale moyenne était de 22,1 mL / h / kg, avec un volume de distribution moyen de 166 mL / kg et une demi-vie terminale moyenne d'environ 6 heures. Après administration orale de 0,2 mg de torasémide / kg de poids corporel, la biodisponibilité absolue est d'environ 99% basée sur des données de concentration plasmatique et de 93% basée sur des données de concentration urinaire. L'alimentation a entraîné une augmentation significative de 37% de l' $\text{AUC}_{0-\infty}$ du torasémide et un T_{max} légèrement retardé, mais dans des conditions de jeûne et d'alimentation, les concentrations maximales (C_{max}) sont approximativement les mêmes (2015 $\mu\text{g} / \text{L}$ contre 2221 $\mu\text{g} / \text{L}$, respectivement). De plus, l'effet diurétique du torasémide est approximativement le même chez les sujets nourris et à jeun. Par conséquent, le médicament peut être administré avec ou sans nourriture.

Chez le chien, la liaison aux protéines plasmatiques est > 98%.

Une proportion importante de la dose (environ 60%) est excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

La proportion de torasémide excrété dans l'urine est approximativement la même chez les sujets à jeun ou nourris (61% contre 59% respectivement).

Deux métabolites (un métabolite désalkylé et un métabolite hydroxylé) ont été identifiés dans l'urine.

La molécule mère est métabolisée par les familles 3A4 et 2E1 du cytochrome P450 hépatiques et, dans une moindre mesure, par le 2C9.

Aucune accumulation de torasémide n'est observée après une administration orale répétée une fois par jour pendant 10 jours, quelle que soit la dose administrée (allant de 0,1 à 0,4 mg / kg), même si une légère proportionnalité à la supra dose est observée.