

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. NOM 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 comprimé à croquer

Torasémide 1 mg

Isemid 2 mg comprimé à croquer

Torasémide 2 mg

Isemid 4 mg comprimé à croquer

Torasémide 4 mg

### Excipients :

<b>Composition qualitative en excipients et autres composants :</b>
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Povidone (K30)
Arôme foie de porc
Sucre compressible
Crospovidone (type B)
Stéarate de magnésium

Comprimés à croquer oblong marron, sécables.

Les comprimés à croquer peuvent être divisés en deux moitiés égales.

## 3. INFORMATIONS CLINIQUES

### 3.1 Espèces cibles

Chiens.

### 3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

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

### 3.3 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.

### **3.4 Mises en gardes 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 3.9).

### **3.5 Précautions particulières d'emploi**

#### Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

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 3.3 et 3.6 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 du médicament vétérinaire 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 médicament vétérinaire 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 à croquer sont aromatisés.

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

#### 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 immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

### 3.6 Effets indésirables

Chiens :

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités) :	Insuffisance rénale Paramètres rénaux élevés Trouble électrolytique <sup>1</sup> Hémoconcentration.
Fréquent (1 à 10 animaux / 100 animaux traités):	Troubles du tube digestif <sup>2</sup> (par exemple vomissements, diarrhée) Polyurie, incontinence urinaire Anorexie, déshydratation, perte de poids, léthargie, polydipsie.
Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée avec les données disponibles)	Muqueuse sèche (buccale) <sup>3</sup> , Urine alcaline <sup>3</sup> , Diminution de la concentration urinaire <sup>3</sup> , Augmentation des concentrations sériques de glucose et d'aldostérone <sup>3</sup> (réversible).

<sup>1</sup>Altération des taux de chlorure, sodium, potassium, phosphore, magnésium, calcium

<sup>2</sup> Ces signes sont épisodiques

<sup>3</sup> Effets compatibles avec l'activité pharmacologique du torasémide chez le chien en bonne santé à la dose recommandée

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la rubrique « Coordonnées » de la notice.

### 3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du produit n'a pas été établie durant la gestation et la lactation chez le chien.

L'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation, la lactation et chez les animaux destinés à la reproduction. Des études de laboratoire sur des rats et des lapins ont montré une foetotoxicité à des doses maternotoxiques.

### 3.8 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 hypoglycémiant 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 : énalapril, 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 de torasémide.

### **3.9 Voies d'administration et posologie**

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 à croquer 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)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 à 15	De 1 à 1 + ½	2
> 15 à 23	De 1 + ½ à 2	De 2 + ½ à 3
	<b>4 mg</b>	
> 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 à croquer spontanément, il peut être administré avec de la nourriture ou directement dans la gueule de l'animal.

### 3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et 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.

### **3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance**

Sans objet.

### **3.12 Temps d'attente**

Sans objet.

## **4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES**

### **4.1 Code ATCvet : QC03CA04**

### **4.2 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<sup>-</sup>.

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 Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -2Cl<sup>-</sup> 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 Na<sup>+</sup> -Cl<sup>-</sup> 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.

### **4.3 Propriétés 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'AUC<sub>0-∞</sub> du torasémide et un Tmax légèrement retardé, mais dans des conditions de jeûne et d'alimentation, les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont approximativement les mêmes (2015 mcg / L contre 2221 mcg / L, respectivement). De plus, l'effet diurétique du torasémide est approximativement le même chez les sujets nourris et à jeun. Par conséquent, le médicament vétérinaire 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.

## **5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **5.1 Incompatibilités majeures**

Sans objet.

### **5.2 Durée de conservation**

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

### **5.3 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions 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 afin d'éviter toute ingestion accidentelle.

### **5.4 Nature et composition du conditionnement primaire**

Plaquette thermoformée polyamide/aluminium/PVC, thermoscellée avec feuille d'aluminium

Présentations :

Boîte de 30 ou 90 comprimés à croquer.

Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés à croquer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments**

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

## **6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ceva Santé Animale–France

## **7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/2/18/232/001-006

## **8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**

Date de première autorisation : 09/01/2019

**9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES  
DU PRODUIT**

{JJ/MM/AAAA}

**10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ANNEXE II**

Aucune

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte carton (30 comprimés)

Boîte carton (90 comprimés)

### 1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Isemid 1 mg comprimé à croquer)

Isemid 2 mg comprimé à croquer

Isemid 4 mg comprimé à croquer

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé à croquer contient :

1 mg de torasémide

2 mg de torasémide

4 mg de torasémide

### 3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

30 comprimés à croquer

90 comprimés à croquer

### 4. ESPÈCES CIBLES

Chiens

### 5. INDICATIONS

### 6. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie orale.

### 7. TEMPS D'ATTENTE

### 8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mois/année}

### 9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

**10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »**

Lire la notice avant utilisation.

**11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »**

À usage vétérinaire uniquement.

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

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

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

Ceva Santé Animale



**14. NUMÉROS 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)

**15. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES UNITÉS DE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE PETITE TAILLE**

**Plaquette thermoformée**

**1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Isemid



**2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES**

Torasémide 1 mg

Torasémide 2 mg

Torasémide 4 mg

**3. NUMÉRO DU LOT**

Lot {numéro}

**4. DATE DE PÉREMPTION**

Exp. {mm/aaaa}

**B.NOTICE**

## NOTICE

### 1. Nom 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

Chaque comprimé à croquer contient :

#### Substance active :

Isemid 1 mg comprimé à croquer

Torasémide 1 mg

Isemid 2 mg comprimé à croquer

Torasémide 2 mg

Isemid 4 mg comprimé à croquer

Torasémide 4 mg

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

### 3. Espèces cibles

Chiens.

### 4. Indications d'utilisation

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. Mises en gardes particulières

Mises en gardes 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 « Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration »).

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

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 « contre-indications » et « effets indésirables »).

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 du médicament vétérinaire 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 médicament vétérinaire 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 à croquer sont aromatisés.

Conserver les comprimés à croquer hors de portée des animaux afin d'éviter une ingestion accidentelle.

#### 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, 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 immédiatement un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquette.

Se laver les mains après utilisation.

#### Gestation et lactation :

L'innocuité du produit n'a pas été établie durant la gestation et la lactation chez le chien

L'utilisation n'est pas recommandée pendant la gestation, la lactation et chez les animaux destinés à la reproduction..

Des études de laboratoire sur des rats et des lapins ont montré une foetotoxicité à des doses maternotoxiques

#### 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 hypoglycémiant 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 :

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 « effets indésirables »). 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 minimale 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.

## 7. Effets indésirables

Chiens :

Très fréquent(>1 animal / 10 animaux traités) :
Insuffisance rénale, Paramètres rénaux élevés, Trouble électrolytique <sup>1</sup> , Hémococoncentration.
Fréquent (1 à 10 animaux / 100 animaux traités):
Troubles du tube digestif <sup>2</sup> (par exemple vomissements, diarrhée), Polyurie, incontinence urinaire, Anorexie, déshydratation, perte de poids, léthargie, polydipsie.
Fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée avec les données disponibles)
Muqueuse sèche (buccale) <sup>3</sup> , Urine alcaline <sup>3</sup> , Diminution de la concentration urinaire <sup>3</sup> , Augmentation des concentrations sériques de glucose et d'aldostérone <sup>3</sup> (réversible).

<sup>1</sup>Altération des taux de chlorure, sodium, potassium, phosphore, magnésium, calcium

<sup>2</sup> Ces signes sont épisodiques

<sup>3</sup> Effets compatibles avec l'activité pharmacologique du torasémide chez le chien en bonne santé à la dose recommandée

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>

## 8. Posologie pour chaque espèce, voies 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 à croquer 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)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 à 15	De 1 à 1 + ½	2
> 15 à 23	De 1 + ½ à 2	De 2 + ½ à 3
	<b>4 mg</b>	
> 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.

#### **9. Indications nécessaires à 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**

Non applicable.

#### **11. Précautions 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 conservé 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. Précautions particulières d'élimination**

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser des dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

Demandez à votre vétérinaire ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

### **13. Classification des médicaments vétérinaires**

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

### **14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations**

EU/2/18/232/001-006

Présentations :

Boîtes de 30 ou 90 comprimés à croquer

Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Coordonnées**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et représentants locaux pour notifier les effets indésirables présumés :

CEVA SANTE ANIMALE  
10 avenue de La Ballastière  
33500 LIBOURNE  
France  
Tel: +800 35 22 11 51  
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Fabricant responsable 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 Louverné  
France

## **17. Autres informations**

### Pharmacodynamie

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<sup>-</sup> -

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 Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -2Cl<sup>-</sup> - 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 Na<sup>+</sup> -Cl<sup>-</sup> - 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.

### Pharmacocinétique

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'AUC<sub>0-∞</sub> du torasémide et un Tmax légèrement retardé, mais dans des conditions de jeûne et d'alimentation, les concentrations maximales (C<sub>max</sub>) sont approximativement les mêmes (2015 mcg / L contre 2221 mcg / L, respectivement). De plus, l'effet diurétique du torasémide est approximativement le même chez les sujets nourris et à jeun. Par conséquent, le médicament vétérinaire 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.