

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)
Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)
Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

Активна субстанция:

Isemid 1 mg	1 mg torasemide
Isemid 2 mg	2 mg torasemide
Isemid 4 mg	4 mg torasemide

Ексципиенти:

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Дъвчаща таблетка.

Кафява продълговата таблетка с делителна линия. Таблетката може да бъде разделена на две половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Кучета.

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

За лечение на клинични признаци, свързани със застойна сърдечна недостатъчност при кучета, включително белодробен оток.

4.3 Противопоказания

Да не се използва при животни с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при животни с дехидратация, хиповолемия или хипотензия.

Да не се използва едновременно с други бримкови диуретици.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Първоначалната или поддържащата доза могат да бъдат временно увеличени, когато белодробния оток се задълбочава, например достига стадий на алвеоларен едем (виж т.4.9).

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

При кучета с остър белодробен оток, изискващи спешно лечение трябва първо да се обмисли употребата на инжективни ветеринарномедицински продукти преди започване на перорална диуретична терапия.

Бъбречната функция – измерване на уреята в кръвта и на съотношението креатинин : протеин в урината (urine protein: creatinine UPC), хидратацията и серумните електролити трябва да се проследяват преди и по време на лечението на много редовни интервали според преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар (вж. точки 4.3 и 4.6). Диуретичният отговор към тораземид може да се увеличи с течение на времето при многократно дозиране, особено при дози по-високи от 0,2 mg/kg/ден; поради това трябва да се има предвид по-чест мониторинг.

Тораземидът трябва да се използва с повишено внимание при кучета със захарен диабет. Препоръчва се проследяване на гликемията при диабетични животни преди и по време на лечението. При кучета с предшестващ електролитен и /или воден дисбаланс, това трябва да се коригира преди започване на лечение с тораземид.

Тъй като тораземидът увеличава жаждата, кучетата трябва да имат свободен достъп до прясна вода.

В случай на загуба на апетит и /или повръщане и /или летаргия или в случай на промяна на лечението трябва да се прецени бъбречната функция (урейта и креатинина в кръвта, както и съотношението протеин: креатинин в урината (UPC)).

В клинично теренно изпитване ефикасността на Isemid е демонстрирана, когато се използва като първа линия на лечение. Преминването от лечение с алтернативен диуретик на лечение с този ветеринарномедицински продукт не е оценено и такава промяна трябва да се извърши само въз основа на преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността и ефикасността на продукта не са оценени за кучета с тегло по-малко от 2,5 kg. За тези животни да се използва само съгласно преценката полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Таблетките са овкусени.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Този ветеринарномедицински продукт може да предизвика повишено уриниране, жажда и /или стомашно-чревни смущения и/или хипотония и/или дехидратация при поглъщане. Всяка частично използвана таблетка трябва да бъде върната в блистерната опаковка и след това в оригиналната опаковка, за да се предотврати достъпът на деца. При случайно поглъщане, особено от дете незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Този ветеринарномедицински продукт може да предизвика реакции на свръхчувствителност (алергични реакции) при лица, чувствителни към тораземид. Хора с установена свръхчувствителност към тораземид, към сулфонамиди или към някой от ексципиентите трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Ако се появят симптоми на алергия, потърсете медицинска помощ и покажете опаковката или листовката на продукта на лекаря.

Измийте ръцете си след прилагане на продукта.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

В клинично теренно проучване много често са наблюдавани бъбречна недостатъчност, повишение на параметрите в бъбречната кръв, хемоконцентрация и промени в нивата на електролитите (хлор, натрий, калий, фосфор, магнезий, калций).

Следните клинични признаци са наблюдавани често: епизодични гастроинтестинални признаци като повръщане и диария, дехидратация, полиурия, полидипсия, инконтиненция на урина, анорексия, загуба на тегло и летаргия.

При предклинични проучвания при здрави кучета при препоръчаната доза са наблюдавани други реакции, съответстващи на фармакологичната активност на тораземида, като: сухота на лигавицата на устната кухина, обратимо повишаване на серумните концентрации на глюкозата и алдостерона, намаляване на специфичното тегло на урината и повишаване на рН на урината.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци показват фетотоксичност при токсични дози за майката. Тъй като безопасността на продукта при бременност и лактация не е установена при животните, за които е прадназначен употребата му не се препоръчва по време на бременност, лактация и при развъдни животни.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на бримкови диуретици и НСПВС може да доведе до намален натриуретичен отговор.

Едновременната употреба с НСПВС, аминогликозиди или цефалоспорини може да увеличи риска от нефротоксичност и/или ототоксичност на тези ветеринарномедицински продукти. Тораземидът може да антагонизира действието на пероралните хипогликемични средства. Тораземидът може да увеличи риска от алергия към сулфонамиди.

В случаи на едновременно прилагане с кортикостероиди, ефектите от загубата на калий могат да бъдат засилени.

В случаи на едновременно прилагане с амфотерицин В може да се очаква повишен потенциал за нефротоксичност и интензификация на електролитния дисбаланс.

Не са съобщавани фармакокинетични взаимодействия след едновременното прилагане на тораземид с дигоксин; въпреки това хипокалиемията може да повиши (подчертае) аритмиите, индуцирани от дигоксин.

Тораземидът може да намали бъбречната екскреция на салицилатите, което води до повишен риск от токсичност.

Трябва да се внимава при прилагане на тораземид с други продукти с високо ниво на свързване с плазмените протеини. Тъй като свързването с протеини улеснява бъбречната екскреция на тораземид, намаляването на свързването му поради изместване от друг продукт може да бъде причина за диуретична резистентност.

Едновременно прилагане на тораземид с други субстанции, които се метаболизират от групата 3A4 на цитохром P450 (напр. еналаприл, бупренорфин, доксициклин, циклоспорин) и 2E1 (изофлуран, севофлуран, теофилин) може да намали техния клирънс от системната циркулация.

Ефектът на антихипертензивните ветеринарномедицински продукти, особено инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) може да бъде потенциран при едновременното им приложение с тораземид.

4.9 Доза и начин на приложение

Перорално приложение.

Препоръчителната първоначална/поддържаща доза е от 0.13 до 0.25 mg тораземид/kg телесна маса/ден, веднъж дневно.

В случай на умерен или тежък белодробен оток, тази доза може да бъде увеличена, ако е необходимо до 0.4 mg/kg телесна маса/ден веднъж дневно.

Дози от 0.26 mg/kg и по-високи трябва да се прилагат за период не по-голям от 5 дни. След този период дозата трябва да се намали до поддържаща доза и кучето трябва да бъде прегледано от лекуващия ветеринарен лекар.

Следната таблица показва схема за нагласяване на дозата при препоръчителното ниво от 0.13 до 0.4 mg/kg/ден:

Телесна маса на кучето (kg)	Брой и концентрация на таблетките Isemid	
	Първоначална/Поддържаща доза (0.13 до 0.25 mg/kg/ден)	Временно висока доза (0.26 до 0.40 mg/kg/ден)
	1 mg	
2.5 до 4	½	1
> 4 до 6	1	1 + ½
> 6 до 8	1 до 1 + ½	2 до 2 + ½
> 8 до 11.5	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	2 mg	
> 11.5 до 15	1 до 1 + ½	2
> 15 до 23	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	4 mg	
> 23 до 30	1 до 1 + ½	2
> 30 до 40	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
> 40 до 60	2 до 2 + ½	3 до 4

Дозата трябва да се коригира така, че да се поддържа комфорта на пациента с внимание към бъбречната функция и състоянието на електролитите. След като са били контролирани признаците на конгестивна сърдечна недостатъчност и пациентът е стабилен, трябва да се продължи с най-ниската ефективна доза, ако се налага продължителна терапия с този диуретичен продукт.

Ако таблетката не се приема спонтанно от кучето, може да се приложи с малко храна или директно в устата.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

След приложение на здрави кучета на 3 пъти и 5 пъти максималната доза в продължение на 5 последователни дни, последвано от 177 дни на прилагане на 3 пъти и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична поддържаща доза са наблюдавани хистопатологични промени в

бъбреците (интерстициално възпаление, дилатация на бъбречните тубули и субкапсулни цисти) в допълнение към реакциите, наблюдавани след приложението на препоръчителната доза (вж. точка 4.6). Бъбречните лезии са все още налични 28 дни след края на лечението.

Микроскопските характеристики на лезиите предполагат протичащ регенеративен процес. Тези лезии най-вероятно могат да се считат за резултат от фармакодинамичния ефект (диуреза) и не са свързани с доказателства за гломерулосклероза или интерстициална фиброза. Преходни зависими от дозата промени в надбъбречните жлези, състоящи се от минимална до умерена реактивна хипертрофия /хиперплазия (най-вероятно свързана с високото производство на алдостерон) са наблюдавани при кучета, лекувани с до 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза. Наблюдавано е и увеличение в серумната концентрация на албумин. При някои животни са наблюдавани промени в ЕКГ без никакви клинични признаци (увеличение на вълната Р и/или QT интервала) след прилагане на 5 пъти по-висока от препоръчителната доза. Не може да бъде изключена и причинна връзка към промените в стойностите на плазмените електролити.

След прилагане на 3 и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична доза при здрави кучета се наблюдава намаляване на апетита, което в някои случаи води до загуба на тегло.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде по преценка на отговорния ветеринарен лекар въз основа на показаните признаци.

4.11 Карентен срок

Не е приложимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: сърдечносъдова система, високостепенни диуретици.

Ветеринарномедицински Анатомио-Терапевтичен Код: QC03CA04.

5.1 Фармакодинамични свойства

Тораземидът принадлежи към класа на пиридин -3-сулфониуреята на бримковите диуретици, наричани още високостепенни диуретици. Тораземидът има химическа структура между тази на бримковите диуретици (като фуросемид) и блокерите на Cl^- канали.

Основното място на действие на тораземида е дебелият възходящ край на бримката на Henle, където той взаимодейства с котранспортера $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, локализиран в луминалната мембрана (от страната на урината) и блокира активната резорбция на натрий и хлор.

Следователно диуретичната активност на тораземида корелира по-добре със скоростта на екскрецията му в урината, отколкото с концентрацията в кръвта.

Тъй като възходящият край на веригата на Henle е непроницаем за водата, инхибирането на движението на Na^+ и Cl^- от лумена към интерстициалното пространство увеличава концентрациите на йони в лумена и произвежда хипертоничен медуларен интерстициум.

Следователно, резорбцията на водата от събирателния канал се инхибира и се увеличава обемът на водата от луминалната страна.

Тораземидът води до значително, зависимо от дозата повишаване на дебита на урината и екскреция на натрий и калий в урината.

Тораземидът има по-мощна и дългодействаща диуретична активност в сравнение с фуросемид.

5.2 Фармакокинетични особености

При кучета, след еднократна интравенозна доза от 0,2 mg тораземид/kg телесна маса средният общ клирънс е 22,1 ml/час/kg, със среден обем на разпределение от 166 ml/kg и среден терминален полуживот от около 6 часа. След перорално приложение на 0,2 mg тораземид/kg телесна маса абсолютната бионаличност е около 99%, базирано на данни за концентрацията плазма – време и 93%, базирано на данни за концентрацията урината – време.

Храненето значително е увеличило $\text{AUC}_{0-\infty}$ на тораземида с 37% и е довело до леко забавено

T_{max} , но при гладуване и при хранене максималните концентрации (C_{max}) са приблизително еднакви (2015 $\mu\text{g/L}$ срещу съответно 2221 $\mu\text{g/L}$). Освен това, диуретичният ефект на тораземида е приблизително еднакъв при условия на хранене и гладуване. Следователно, ветеринарномедицинският продукт може да се прилага с или без храна.

При кучета свързването с плазмените протеини е $> 98\%$.

Голяма част от дозата (около 60%) се екскретира в урината като непроменена изходна субстанция. Делът на тораземида, отделян в урината е приблизително еднакъв при условия на гладуване или хранене (съответно 61% срещу 59%).

Идентифицирани са два метаболита (деалкилиран и хидроксилиран метаболит) в урината.

Изходната субстанция се метаболизира от семействата 3A4 и 2E1 на чернодробните цитохром P450 и в по-малка степен от 2C9.

Не се наблюдава натрупване на тораземид след повтарящо се еднократно дневно перорално прилагане в продължение на 10 дни, независимо от приложената доза (в границите от 0,1 до 0,4 mg/kg), дори при слабо надвишаване на дозата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline
Povidone (K30)
Pork liver powder flavor
Compressible sugar
Crospovidone (type B)
Magnesium stearate

6.2 Основни несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: 4 години.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

Съхранявайте таблетките далеч от достъпа на животните, за да избегнете случайно поглъщане.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Блистер от полиамид/алуминий/PVC, термо-запечатан с алуминиево фолио. Всеки блистер съдържа 10 таблетки е пакетирани в картонена кутия.

Размер на опаковката: 30 или 90 таблетки (за всички концентрации).

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
France

8. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

EU/2/18/232/001 – 006

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на лиценз за употреба: 09/01/2019

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП, ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**
- В. СТАТУС НА МДСОК**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДАТА

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
France

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

В отпечатаната листовка на ветеринарномедицинския продукт трябва да фигурира име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида за продажба.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ В ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП,
ОТНАСЯЩИ СЕ ДО ПРЕДЛАГАНЕТО ИЛИ УПОТРЕБАТА МУ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

В. СТАТУС НА МДСОК

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

А. ЕТИКЕТ

ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия 30 таблетки

Картонена кутия 90 таблетки

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

torasemide

2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

1 mg torasemide

2 mg torasemide

4 mg torasemide

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Дъвчаща таблетка

4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА

30 дъвчащи таблетки

90 дъвчащи таблетки

5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочети листовката.

Перорално приложение.

8. КАРЕНТЕН СРОК

9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Преди употреба прочети листовката.

10. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP: {месец/година}

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

Съхранявайте таблетките далеч от достъп на животните.

12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Унищожаване: прочети листовката.

13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
France

16. НОМЕРА НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

EU/2/18/232/001 (30 таблетки 1 mg)
EU/2/18/232/002 (90 таблетки 1 mg)
EU/2/18/232/003 (30 таблетки 2 mg)
EU/2/18/232/004 (90 таблетки 2 mg)
EU/2/18/232/005 (30 таблетки 4 mg)
EU/2/18/232/006 (90 таблетки 4 mg)

17. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot: {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ
БЛИСТЕРИ ИЛИ ЛЕНТИ**

Блистер

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки

torasemide



2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА



3. СРОК НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”

Само за ветеринарномедицинска употреба.

В. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА:

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

France

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

France

Ceva Santé Animale

Boulevard de la Communication,

Zone autoroutière

53950 Louverne

France

2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

torasemide

3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА СУБСТАНЦИЯ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

Активна субстанция:

Isemid 1 mg 1 mg torasemide

Isemid 2 mg 2 mg torasemide

Isemid 4 mg 4 mg torasemide

Кафява продълговата таблетка с делителна линия. Таблетката може да бъде разделена на две половини.

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

За лечение на клинични признаци, свързани със застойна сърдечна недостатъчност при кучета, включително белодробен оток.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при животни с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при животни с дехидратация, хиповолемия или хипотензия.

Да не се използва едновременно с други бримкови диуретици.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към някой от ексципиентите.

6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

В клинично теренно проучване много често са наблюдавани бъбречна недостатъчност, повишение на параметрите в бъбречната кръв, хемоконцентрация и промени в нивата на електролитите (хлор, натрий, калий, фосфор, магнезий, калций).

Следните клинични признаци са наблюдавани често: епизодични гастроинтестинални признаци като повръщане и диария, дехидратация, полиурия, полидипсия, инконтиненция на урина, анорексия, загуба на тегло и летаргия.

При предклинични проучвания при здрави кучета при препоръчаната доза са наблюдавани други реакции, съответстващи на фармакологичната активност на тораземида, като сухота на лигавицата на устната кухина, обратимо повишаване на серумните концентрации на глюкозата и алдостерона, намаляване на специфичното тегло на урината и повишаване на рН на урината.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третиращи животни, проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третиращи животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1000 третиращи животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третиращи животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третиращи животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Кучета.

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Перорално приложение.

Препоръчителната първоначална/поддържаща доза е от 0.13 до 0.25 mg тораземид/kg телесна маса/ден, веднъж дневно.

В случай на умерен или тежък белодробен оток тази доза може да бъде увеличена, ако е необходимо до 0.4 mg/kg телесна маса/ден веднъж дневно.

Дози от 0.26 mg/kg и по-високи трябва да се прилагат за период не по-голям от 5 дни. След този период дозата трябва да се намали до поддържаща доза и кучето трябва да бъде прегледано от лекуващия ветеринарен лекар.

Следната таблица показва схема за нагласяване на дозата при препоръчителното ниво от 0.13 до 0.4 mg/kg/ден:

Телесна маса на кучето (kg)	Брой и концентрация на таблетките Isemid	
	Първоначална/Поддържаща доза (0.13 до 0.25 mg/kg/ден)	Временно висока доза (0.26 до 0.40 mg/kg/ден)
	1 mg	
2.5 до 4	½	1
> 4 до 6	1	1 + ½
> 6 до 8	1 до 1 + ½	2 до 2 + ½
> 8 до 11.5	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	2 mg	
> 11.5 до 15	1 до 1 + ½	2
> 15 до 23	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	4 mg	
> 23 до 30	1 до 1 + ½	2
> 30 до 40	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
> 40 до 60	2 до 2 + ½	3 до 4

Дозата трябва да се коригира така, че да се поддържа комфорта на пациента с внимание към бъбречната функция и състоянието на електролитите. След като са били контролирани признаците на конгестивна сърдечна недостатъчност и пациентът е стабилен, трябва да се продължи с най-ниската ефективна доза, ако се налага продължителна терапия с този диуретичен продукт.

9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Ако таблетката не се приема спонтанно от кучето, може да се приложи с малко храна или директно в устата.

10. КАРЕНТЕН СРОК

Не е приложимо.

11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарномедицински продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката след EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

Съхранявайте таблетките далеч от достъпа на животните, за да избегнете случайно поглъщане.

12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

Първоначалната или поддържащата доза могат да бъдат увеличени временно, когато белодробния оток се задълбочава, например достига стадий на алвеоларен едем (виж т.

„Дозировка за всеки вид животно, метод и начин на прилагане”).

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

При кучета с остър белодробен оток, изискващи спешно лечение трябва първо да се обмисли употребата на инжективни ветеринарномедицински продукти преди започване на перорална диуретична терапия.

Бъбречната функция – измерване на уреята в кръвта и на съотношението креатинин : протеин в урината (urine protein: creatinine UPC), хидратацията и серумните електролити трябва да се проследяват преди и по време на лечението на много редовни интервали според преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар (вж. и т. „Противопоказания” и „Неблагоприятни реакции”). Диуретичният отговор към тораземид може да се увеличи с течение на времето при многократно дозиране, особено при дози по-високи от 0,2 mg /kg/ден; поради това трябва да се има предвид по-чест мониторинг.

Тораземидът трябва да се използва с повишено внимание при кучета със захарен диабет. Препоръчва се проследяване на гликемията при диабетични животни преди и по време на лечението. При кучета с предшестващ електролитен и /или воден дисбаланс, това трябва да се коригира преди започване на лечение с тораземид.

Тъй като тораземидът увеличава жаждата, кучетата трябва да имат свободен достъп до прясна вода.

В случай на загуба на апетит и /или повръщане и /или летаргия или в случай на промяна на лечението трябва да се прецени бъбречната функция (уреята и креатинина в кръвта, както и съотношението протеин: креатинин в урината (UPC)).

В клинично теренно изпитване ефикасността на Isemid е демонстрирана, когато се използва като първа линия на лечение. Преминването от лечение с алтернативен диуретик на лечение с този ветеринарномедицински продукт не е оценено и такава промяна трябва да се извърши само въз основа на преценка полза/ риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността и ефикасността на продукта не са оценени за кучета с тегло по-малко от 2,5 kg. За тези животни да се използва само съгласно преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Таблетките са овкусени.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Този ветеринарномедицински продукт може да предизвика повишено уриниране, жажда и /или стомашно-чревни смущения и/или хипотония и/или дехидратация при поглъщане. Всяка частично използвана таблетка трябва да бъде върната в блистерната опаковка и след това в оригиналната опаковка, за да се предотврати достъпът на деца. При случайно поглъщане, особено от дете незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Този ветеринарномедицински продукт може да предизвика реакции на свръхчувствителност (алергични реакции) при лица, чувствителни към тораземид. Хора с установена свръхчувствителност към тораземид, към сулфонамиди или към някой от ексципиентите трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Ако се появят симптоми на алергия, потърсете медицинска помощ и покажете опаковката или листовката на продукта на лекаря. Измийте ръцете си след прилагане на продукта.

Бременност и лактация:

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци показват фетотоксичност при токсични дози за майката. Тъй като безопасността на продукта при бременност и лактация не е установена при животните, за които е предназначен, употребата му не се препоръчва по време на бременност, лактация и при развъдни животни.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие
Едновременното приложение на бримкови диуретици и НСПВС може да доведе до намален натриуретичен отговор.

Едновременната употреба с НСПВС, аминокликозиди или цефалоспорици може да увеличи риска от нефротоксичност и/или ототоксичност на тези ветеринарномедицински продукти. Тораземидът може да антагонизира действието на пероралните хипогликемични средства. Тораземидът може да увеличи риска от алергия към сулфонамиди.

В случаи на едновременно прилагане с кортикостероиди, ефектите от загубата на калий могат да бъдат засилени.

В случаи на едновременно прилагане с амфотерицин В може да се очаква повишен потенциал за нефротоксичност и интензификация на електролитния дисбаланс.

Не са съобщавани фармакокинетични взаимодействия след едновременното прилагане на тораземид с дигоксин; въпреки това хипокалиемията може да повиши (подчертае) аритмиите, индуцирани от дигоксин.

Тораземидът може да намали бъбречната екскреция на салицилатите, което води до повишен риск от токсичност.

Трябва да се внимава при прилагане на тораземид с други продукти с високо ниво на свързване с плазмените протеини. Тъй като свързването с протеини улеснява бъбречната секреция на тораземида, намаляването на свързването му поради изместване от друг продукт може да бъде причина за диуретична резистентност.

Едновременното прилагане на тораземид с други субстанции, които се метаболизират от групата 3A4 на цитохром P450 (напр. еналаприл, бупренорфин, доксициклин, циклоспорин) и 2E1 (изофлуран, севофлуран, теофилин) може да намали техния клирънс от системната циркулация.

Ефектът на антихипертензивните ветеринарномедицински продукти, особено инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) може да бъде потенциран при едновременното им приложение с тораземид.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти)

След приложение на здрави кучета на 3 пъти и 5 пъти максималната доза в продължение на 5 последователни дни, последвано от 177 дни на прилагане на 3 пъти и 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична поддържаща доза са наблюдавани хистопатологични промени в бъбреците (интерстициално възпаление, дилатация на бъбречните тубули и субкапсулни цисти) в допълнение към ефектите, наблюдавани след приложението на препоръчителната доза.

Бъбречните лезии са все още налични 28 дни след края на лечението. Микроскопските характеристики на лезиите предполагат протичащ регенеративен процес. Тези лезии най-вероятно могат да се считат за резултат от фармакодинамичния ефект (диуреза) и не са свързани с доказателства за гломерулосклероза или интерстициална фиброза. Преходни, зависими от дозата промени в надбъбречните жлези, състоящи се от минимална до умерена реактивна хипертрофия /хиперплазия (най-вероятно свързана с високото производство на алдостерон) са наблюдавани при кучета, лекувани с до 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза. Наблюдавано е и увеличение в серумната концентрация на албумин. При някои животни са наблюдавани промени в ЕКГ без никакви клинични признаци (увеличение на вълната Р и/или QT интервала) след прилагане на 5 пъти по-висока от препоръчителната доза. Не може да бъде изключена и причинна връзка към промените в стойностите на плазмените електролити.

След прилагане на 3 и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична доза при здрави кучета се наблюдава намаляване на апетита, което в някои случаи води до загуба на тегло.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде по преценка на отговорния ветеринарен лекар въз основа на показаните признаци.

13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

ВМП не трябва да бъдат изхвърляни чрез битови отпадъци или отпадни води.

14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този ветеринарномедицински продукт може да намерите на интернет страницата на Европейската Агенция по Лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Размер на опаковката

Всеки блистер съдържа 10 таблетки и е пакетирани в картонена кутия.

Кутии с 30 или 90 таблетки (за всички концентрации).

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

Фармакодинамични свойства

Тораземидът принадлежи към класа на пиридин -3-сулфониуретия на бримковите диуретици, наричани още високостепенни диуретици. Тораземидът има химическа структура между тази на бримковите диуретици (като фуросемид) и блокерите на Cl^- канали.

Основното място на действие на тораземида е дебелият възходящ край на бримката на Henle, където той взаимодейства с котранспортера $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, локализиран в луминалната мембрана (от страната на урината) и блокира активната резорбция на натрий и хлор.

Следователно диуретичната активност на тораземида корелира по-добре със скоростта на екскрецията му в урината, отколкото с концентрацията в кръвта.

Тъй като възходящият край на веригата на Henle е непроницаем за водата, инхибирането на движението на Na^+ и Cl^- от лумена към интерстициалното пространство увеличава концентрациите на йони в лумена и произвежда хипертоничен медуларен интерстициум.

Следователно, резорбцията на водата от събирателния канал се инхибира и се увеличава обемът на водата от луминалната страна.

Тораземидът води до значително, зависимо от дозата повишаване на дебита на урината и екскреция на натрий и калий в урината.

Тораземидът има по-мощна и дългодействаща диуретична активност в сравнение с фуросемид.

Фармакокинетични особености

При кучета, след еднократна интравенозна доза от 0,2 mg тораземид/kg телесна маса, средният общ клирънс е 22,1 ml/час/kg, със среден обем на разпределение от 166 ml/kg и среден терминален полуживот от около 6 часа. След перорално приложение на 0,2 mg тораземид/kg телесна маса абсолютната бионаличност е около 99%, базирано на данни за концентрацията плазма – време и 93%, базирано на данни за концентрацията урината – време.

Храненето значително е увеличило $\text{AUC}_{0-\infty}$ на тораземида с 37% и е довело до леко забавено T_{max} , но при гладуване и при хранене максималните концентрации (C_{max}) са приблизително еднакви (2015 $\mu\text{g/L}$ срещу съответно 2221 $\mu\text{g/L}$). Освен това, диуретичният ефект на тораземида е приблизително еднакъв при условия на хранене и гладуване. Следователно, ветеринарномедицинският продукт може да се прилага с или без храна.

При кучета свързването с плазмените протеини е $> 98\%$.

Голяма част от дозата (около 60%) се екскретира в урината като непроменено изходна субстанция. Делът на тораземида, отделян в урината е приблизително еднакъв при условия на гладуване или хранене (съответно 61% срещу 59%).

Идентифицирани са два метаболита (деалкилиран и хидроксилиран метаболит) в урината.

Изходната субстанция се метаболизира от семействата 3A4 и 2E1 на чернодробните цитохром P450 и в по-малка степен от 2C9.

Не се наблюдава натрупване на тораземид след повтарящо се еднократно дневно перорално прилагане в продължение на 10 дни, независимо от приложената доза (в границите от 0,1 до 0,4 mg/kg), дори при слабо надвишаване на дозата.