

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)  
Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 11,5-23 kg)  
Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 23-60 kg)

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido mastigável contém:

### **Substância ativa:**

Isemid 1 mg	1 mg de torasemida
Isemid 2 mg	2 mg de torasemida
Isemid 4 mg	4 mg de torasemida

### **Excipientes:**

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido mastigável.

Comprimidos oblongos castanhos com linha de quebra. Os comprimidos podem ser divididos em metades.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Espécie(s)-alvo**

Canina (Cães).

### **4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo**

Para o tratamento de sinais clínicos relacionados com insuficiência cardíaca congestiva, incluindo edema pulmonar.

### **4.3 Contraindicações**

Não administrar em casos de insuficiência renal.

Não administrar em casos de desidratação, hipovolémia ou hipotensão.

Não administrar concomitantemente com outros diuréticos de ansa.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa, ou a algum dos excipientes.

### **4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo**

A dose inicial/de manutenção pode ser temporariamente aumentada se o edema pulmonar se agravar, isto é, se atingir o estado de edema alveolar (ver secção 4.9).

## **4.5 Precauções especiais de utilização**

### Precauções especiais para a utilização em animais

Nos cães com edema pulmonar agudo e que necessitem de tratamento de emergência, a administração de medicamentos veterinários injetáveis deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica diurética oral.

A função renal (medição da ureia e creatinina no sangue e da relação proteína /creatinina (RPC) na urina), estado de hidratação e estado de eletrólitos séricos devem ser monitorizados em intervalos regulares antes e depois do tratamento de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável (ver as secções 4.3 e 4.6 do RCM). A resposta diurética à torasemida pode aumentar ao longo do tempo com doses repetidas, particularmente com doses superiores a 0,2 mg/kg/dia; portanto, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

A torasemida deve ser administrada com precaução em casos de diabetes mellitus. A monitorização da glicemia em animais diabéticos é recomendada antes e durante o tratamento. Em cães com desequilíbrio hídrico e/ou eletrolítico pré-existente, isto deve ser corrigido antes do tratamento com torasemida.

Uma vez que a torasemida aumenta a sede, os cães devem ter livre acesso a água fresca. Em caso de perda de apetite e/ou vômito e/ou letargia ou no caso de ajuste do tratamento, deve avaliar-se a função renal (ureia e creatinina no sangue, assim como a relação proteína:creatinina urinária (RPC)).

Num estudo clínico de campo, foi demonstrada a eficácia de Isemid como tratamento de primeira linha. A transferência do tratamento de um diurético da ansa alternativo para este medicamento veterinário não foi avaliada e tal mudança só deve se implementada com base numa avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

A segurança e a eficácia do medicamento veterinário não foram avaliadas em cães com peso inferior a 2,5 kg. Nestes animais, só deve ser administrado de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Os comprimidos são aromatizados.

### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Este medicamento veterinário pode provocar aumento da frequência urinária, sede e ou distúrbios gastrointestinais e/ou hipotensão e/ou desidratação se ingerido. Qualquer parte restante do comprimido deve ser guardada no blister e de seguida na embalagem original para ajudar a prevenir o acesso das crianças. Em caso ingestão acidental, especialmente em caso de crianças, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Este medicamento veterinário pode causar reações de hipersensibilidade (alérgicas) em indivíduos sensibilizados à torasemida. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à torasemida, às sulfonamidas ou qualquer um dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Se ocorrerem sintomas de alergia, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o a embalagem do medicamento veterinário.

Lave as mãos após a administração.

## **4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)**

Num estudo clínico de campo observou-se muito frequentemente insuficiência renal, aumento dos parâmetros sanguíneos renais, hemoconcentração e alterações nos níveis de eletrólitos (cloreto, sódio, potássio, fósforo, magnésio, cálcio).

Foram observados frequentemente os seguintes sinais clínicos: sinais gastrointestinais episódicos, como vômitos e diarreia, desidratação, poliúria, polidipsia, incontinência urinária, anorexia, perda de peso e letargia.

Nos estudos pré-clínicos em cães saudáveis, com a dose recomendada, foram observados outros efeitos consistentes com a atividade farmacológica da torasemida, nomeadamente, mucosa da cavidade oral seca, aumento reversível das concentrações séricas da glucose e aldosterona, diminuição da gravidade específica da urina e aumento do pH da urina.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

#### **4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos**

Estudos laboratoriais em ratos e coelhos mostraram fetotoxicidade em doses maternotóxicas. Uma vez que a segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida nas espécies-alvo, a sua administração não é recomendada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores.

#### **4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A coadministração de diuréticos de ansa e AINEs pode resultar numa resposta natriurética diminuída.

A administração concomitante de AINEs, aminoglicosídeos ou cefalosporinas pode aumentar o risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade destes medicamentos veterinários.

A torasemida pode antagonizar a ação dos agentes hipoglicemiantes orais.

A torasemida pode aumentar o risco de alergia às sulfonamidas.

Nos casos de coadministração de corticosteroides, os efeitos de perda de potássio podem ser potenciados.

Nos casos de coadministração de anfotericina B, pode observar-se um aumento do potencial de nefrotoxicidade e intensificação do desequilíbrio eletrolítico.

Não foram notificadas interações farmacocinéticas após a coadministração de torasemida e digoxina; no entanto, a hipocalcemia pode aumentar as arritmias induzidas por digoxina.

A torasemida pode reduzir a excreção renal de salicilatos, levando a um aumento do risco de toxicidade.

Deve haver cuidado ao administrar torasemida com outros medicamentos veterinários altamente ligados às proteínas plasmáticas. Uma vez que a ligação das proteínas facilita a secreção renal da torasemida, uma diminuição na ligação devido a deslocamento por um outro medicamento veterinário pode ser uma causa de resistência diurética.

A administração concomitante de torasemida com outras substâncias metabolizadas pelas famílias 3A4 (por exemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) do citocromo P450 hepático pode diminuir a sua depuração da circulação sistémica. O efeito de medicamentos veterinários anti-hipertensivos, especialmente da enzima conversora da angiotensina (ECA), pode ser potenciado quando coadministrados com torasemida.

#### **4.9 Posologia e via de administração**

Administração oral.

A dose inicial/manutenção recomendada é de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/kg peso corporal/dia, uma vez ao dia.

Em caso de edema pulmonar moderado a grave, esta dose pode ser aumentada, se necessário, até uma dose máxima de 0,4 mg/kg peso corporal/dia uma vez ao dia.

As doses de 0,26 mg/kg e superiores só devem ser administradas por um período máximo de 5 dias. Após este período, a dose deve ser reduzida para a dose de manutenção e o cão deve ser avaliado pelo médico veterinário no espaço de alguns dias.

A tabela seguinte mostra o esquema de ajuste da dose dentro do intervalo de dose recomendado de 0,13 a 0,4 mg/kg/dia:

Cão Peso corporal (kg)	Número e dosagem de comprimidos de Isemid a serem administrados	
	Dose inicial/manutenção (0,13 a 0,25 mg/kg/dia)	Dose temporariamente alta (0,26 a 0,40 mg/kg/dia)
	<b>1 mg</b>	
2,5 a 4	½	1
> 4 a 6	1	1 + ½
> 6 a 8	De 1 a 1 + ½	De 2 a 2 + ½
> 8 a 11,5	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 a 15	De 1 a 1 + ½	2
> 15 a 23	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	<b>4 mg</b>	
> 23 a 30	De 1 a 1 + ½	2
> 30 a 40	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
> 40 a 60	De 2 a 2 + ½	De 3 a 4

A dose deve ser ajustada para manter o conforto do animal com atenção à função renal e estado eletrolítico. Se for necessária uma terapêutica diurética a longo prazo com este medicamento veterinário, logo que os sinais de insuficiência cardíaca congestiva estejam controlados e o animal esteja estável, esta deve ser continuada com a dose mínima eficaz.

Se o comprimido não for tomado espontaneamente pelo cão, este pode ser administrado com o alimento ou diretamente na boca.

#### **4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)**

Após a administração a cães saudáveis de 3 vezes e 5 vezes a dose máxima, durante 5 dias consecutivos, seguida de 177 administrações diárias de 3 vezes e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada para a manutenção, foram notadas alterações histopatológicas nos rins (inflamação intersticial, dilatação dos túbulos renais e quistos subcapsulares), para além dos efeitos observados após a administração da dose recomendada (ver secção 4.6). As lesões renais continuaram presentes aos 28 dias após o fim do tratamento. As características microscópicas das lesões sugerem um processo de reparação em curso. Estas lesões são, muito provavelmente, um resultado do efeito farmacodinâmico (diurese) e não foram associadas a evidências de glomeruloesclerose ou fibrose intersticial. Observaram-se alterações transitórias na resposta à dose nas glândulas suprarrenais, consistindo de hipertrofia/hiperplasia reativa mínima a moderada, presumivelmente relacionadas com a elevada produção de aldosterona, nos cães tratados com até 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada. Foi observado um aumento da concentração sérica da albumina. Foram observadas alterações eletrocardiográficas sem qualquer sinal clínico (aumento da onda P e/ou intervalo QT) em alguns animais após a administração de 5 vezes a dose máxima recomendada. Não se pode excluir o papel causal de alterações nos valores dos eletrólitos plasmáticos.

Após a administração de 3 e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a cães saudáveis, observou-se uma diminuição do apetite que levou a uma perda de peso em alguns casos.

Em caso de sobredosagem, o tratamento fica ao critério do médico veterinário responsável, com base nos sinais apresentados.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

Não aplicável.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Sistema cardiovascular. Diurético de alto teto, sulfonamidas simples. Código ATCvet: QC03CA04

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

A torasemida é um diurético da ansa da classe piridina-3-sulfonilureia, também designados por diuréticos de alto teto. A torasemida possui uma estrutura química entre os diuréticos da ansa (como a furosemida) e os bloqueadores dos canais de  $\text{Cl}^-$ .

O principal local de ação da torasemida é o ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde interage com o cotransportador de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  localizado na membrana luminal (lado da urina) e bloqueia a reabsorção ativa de sódio e cloreto. Por esta razão, a ação diurética da torasemida correlaciona-se melhor com a taxa de excreção de torasemida na urina do que com a concentração no sangue.

Como o ramo ascendente da ansa de Henle é impermeável à água, a inibição do movimento de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  do lúmen para o espaço intersticial aumenta a concentração de íons no lúmen e produz um interstício medular hipertônico. Em consequência disto, a reabsorção de água do ducto coletor é inibida e o volume de água no lado luminal aumenta.

A torasemida causa um aumento significativo, dependente da dose, do fluxo de urina e da excreção urinária de sódio e potássio. A ação diurética da torasemida é mais potente e prolongada do que a da furosemida.

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Em cães, após uma única dose intravenosa de 0,2mg de torasemida/kg peso corporal, a depuração corporal total média foi de 22,1 mL/h/kg, com um o volume de distribuição médio de 166 mL/kg e uma semivida terminal média de aproximadamente 6 horas. Após a administração oral de 0,2 mg de torasemida/kg peso corporal, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 90% com base nos dados concentração plasmática-tempo e 93% com base nos dados concentração urinária-tempo.

A alimentação aumentou significativamente a  $\text{AUC}_{0-\infty}$  da torasemida em 37% e atrasou ligeiramente o  $T_{\text{max}}$ , mas em condições de jejum e alimentação (2015  $\mu\text{g/L}$  vs 2221  $\mu\text{g/L}$ , respetivamente), as concentrações máximas ( $C_{\text{max}}$ ) são aproximadamente as mesmas. Além disso, o efeito diurético da torasemida é aproximadamente o mesmo em condições de alimentação e jejum. Consequentemente, o medicamento veterinário pode ser administrado com ou sem alimentos.

Nos cães, a ligação às proteínas plasmáticas é  $> 98\%$ .

Uma grande proporção da dose (cerca de 60%) é excretada na urina como substância parental inalterada. A proporção de torasemida excretada na urina é aproximadamente a mesma em condições de jejum ou alimentação (61% vs. 59% respetivamente).

Dois metabolitos (um metabolito dealquilado e um hidroxilado) foram identificados na urina. A substância parental é metabolizada pelas famílias 3A4 e 2E1 do citocromo P450 hepático, e em menor extensão pela 2C9.

Não se observa acumulação de torasemida após administração oral repetida uma vez por dia durante 10 dias, independentemente da dose administrada (entre 0,1 e 0,4 mg / kg), mesmo se for observada uma ligeira sobreproporcionalidade em relação à dose.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactose monoidratada  
Celulose microcristalina  
Povidona (K30)  
Aroma de fígado de porco  
Açúcar compressível  
Crospovidona (tipo B)  
Estearato de magnésio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte. Manter os comprimidos fora do alcance dos animais para evitar a sua ingestão acidental.

### **6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Blister de alumínio/poliamida/PVC, termoselado com folha de alumínio (cada blister contém 10 comprimidos) embalado numa caixa de cartão.

Todas as dosagens estão disponíveis nas seguintes apresentações:  
Embalagens com 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos**

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/18/232/001 – 006

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 09/01/2019

## **10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Encontram-se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no *website* da Agência Europeia do Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO**

Não aplicável.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

**A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (responsáveis) pela libertação do lote

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
França

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

O folheto informativo impresso que acompanha o medicamento veterinário deve mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

**C. INDICAÇÃO DOS LIMITES MÁXIMOS DE RESÍDUOS**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Caixa de cartão (30 comprimidos)

Caixa de cartão (90 comprimidos)

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (&gt; 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (&gt; 23-60 kg)

torasemida

**2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS**

Cada comprimido mastigável contém:

1 mg de torasemida

2 mg de torasemida

4 mg de torasemida

**3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos mastigáveis

**4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM**

30 comprimidos mastigáveis

90 comprimidos mastigáveis

**5. ESPÉCIES ALVO**

Canina (Cães)

**6. INDICAÇÕES****7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.

Administração oral.

**8. INTERVALO DE SEGURANÇA****9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL (ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO**

Antes de usar, ler o folheto informativo.

**10. PRAZO DE VALIDADE**

EXP. {mês/ano}

**11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte.

Conservar fora do alcance dos animais.

**12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

Eliminação: ler o folheto informativo.

**13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, SE FOR CASO DISSO**

Uso veterinário. Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

**14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lot {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis

Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis

Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis

torasemida



**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot:

**5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”**

Uso veterinário.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

**FOLHETO INFORMATIVO PARA:**  
**Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)**  
**Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (>11,5-23 kg)**  
**Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (>23-60 kg)**

**1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES**

Titular da autorização de introdução no mercado:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
França

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
França

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

**2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)  
Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 11,5-23 kg)  
Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 23-60 kg)  
torasemida

**3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)**

Cada comprimido mastigável contém:

**Substância ativa:**

Isemid 1 mg	1 mg de torasemida
Isemid 2 mg	2 mg de torasemida
Isemid 4 mg	4 mg de torasemida

Os comprimidos são de cor castanha, de forma oblonga, mastigáveis e podem ser divididos em metades.

**4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)**

Para o tratamento de sinais clínicos relacionados com insuficiência cardíaca congestiva, incluindo edema pulmonar.

## **5. CONTRAINDICAÇÕES**

Não administrar em casos de insuficiência renal.

Não administrar em casos de desidratação, hipovolêmia ou hipotensão.

Não administrar concomitantemente com outros diuréticos de ansa.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa, ou a algum dos excipientes.

## **6. REAÇÕES ADVERSAS**

Num estudo clínico de campo observou-se muito frequentemente insuficiência renal, aumento dos parâmetros sanguíneos renais, hemoconcentração e alterações nos níveis de eletrólitos (cloreto, sódio, potássio, fósforo, magnésio, cálcio).

Foram observados frequentemente os seguintes sinais clínicos: sinais gastrointestinais episódicos, como vômito e diarreia, desidratação, poliúria, polidipsia, incontinência urinária, anorexia, perda de peso e letargia.

Nos estudos pré-clínicos em cães saudáveis, com a dose recomendada, foram observados outros efeitos consistentes com a atividade farmacológica da torasemida, nomeadamente, mucosa da cavidade oral seca, aumento reversível das concentrações séricas da glucose e aldosterona, diminuição da gravidade específica da urina e aumento do pH da urina.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados)

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou se pensa que o medicamento veterinário não funcionou, informe o seu médico veterinário.

## **7. ESPÉCIES-ALVO**

Canina (Cães).

## **8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração oral.

A dose inicial/manutenção recomendada é de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/kg peso corporal/dia, uma vez ao dia.

Em caso de edema pulmonar moderado a grave, esta dose pode ser aumentada, se necessário, até uma dose máxima de 0,4 mg/kg peso corporal/dia uma vez ao dia.

As doses de 0,26 mg/kg e superiores só devem ser administradas por um período máximo de 5 dias. Após este período, a dose deve ser reduzida para a dose de manutenção e o cão deve ser avaliado pelo médico veterinário no espaço de alguns dias.

A tabela seguinte mostra o esquema de ajuste da dose dentro do intervalo de dose recomendado de 0,13 a 0,4 mg/ kg/ dia:

Cão Peso corporal (kg)	Número e dosagem de comprimidos de Isemid a serem administrados	
	Dose inicial/manutenção (0,13 a 0,25 mg/kg/dia)	Dose temporariamente alta (0,26 a 0,40 mg/kg/dia)
	<b>1 mg</b>	
2,5 a 4	½	1
> 4 a 6	1	1 + ½
> 6 a 8	De 1 a 1 + ½	De 2 a 2 + ½
> 8 a 11,5	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 a 15	De 1 a 1 + ½	2
> 15 a 23	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	<b>4 mg</b>	
> 23 a 30	De 1 a 1 + ½	2
> 30 a 40	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
> 40 a 60	De 2 a 2 + ½	De 3 a 4

A dose deve ser ajustada para manter o conforto do animal com atenção à função renal e estado eletrolítico. Se for necessária uma terapêutica diurética a longo prazo com este medicamento veterinário, logo que os sinais de insuficiência cardíaca congestiva estejam controlados e o animal esteja estável, esta deve ser continuada com a dose mínima eficaz.

## 9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

Se o comprimido não for tomado espontaneamente pelo cão, este pode ser administrado com o alimento ou diretamente na boca.

## 10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Não aplicável.

## 11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem ou blister depois de "EXP". A validade refere-se ao último dia do mês.

Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte

Manter os comprimidos fora do alcance dos animais para evitar a sua ingestão acidental.

## 12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo:

A dose inicial/de manutenção pode ser temporariamente aumentada se o edema pulmonar se agravar, isto é, se atingir o estado de edema alveolar (ver secção "Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração").

#### Precauções especiais para a utilização em animais:

Nos cães com edema pulmonar agudo e que necessitem de tratamento de emergência, a administração de medicamentos veterinários injetáveis deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica diurética oral.

A função renal (medição da ureia e creatinina no sangue e da relação proteína /creatinina (RPC) na urina), estado de hidratação e estado de eletrólitos séricos devem ser monitorizados em intervalos regulares antes e depois do tratamento de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável (ver secções "Contraindicações" e "Reações adversas"). A resposta diurética à torasemida pode aumentar ao longo do tempo com doses repetidas, particularmente com doses superiores a 0,2 mg/kg/dia; portanto, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

A torasemida deve ser administrada com precaução em casos de diabetes mellitus. A monitorização da glicemia em animais diabéticos é recomendada antes e durante o tratamento. Em cães com desequilíbrio hídrico e/ou eletrolítico pré-existente, isto deve ser corrigido antes do tratamento com torasemida.

Uma vez que a torasemida aumenta a sede, os cães devem ter livre acesso a água fresca. Em caso de perda de apetite e/ou vômito e/ou letargia ou no caso de ajuste do tratamento, deve avaliar-se a função renal (ureia e creatinina no sangue, assim como a relação proteína/creatinina na urina (RPC)).

Num estudo clínico de campo, foi demonstrada a eficácia de Isemid como tratamento de primeira linha. A transferência do tratamento de um diurético da ansa alternativo para este medicamento veterinário não foi avaliada e tal mudança só deve se implementada com base numa avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

A segurança e a eficácia do medicamento veterinário não foram avaliadas em cães com peso inferior a 2,5 kg. Nestes animais, só deve ser administrado de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Os comprimidos são aromatizados.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Este medicamento veterinário pode provocar aumento da frequência urinária, sede e ou distúrbios gastrointestinais e/ou hipotensão e/ou desidratação se ingerido. Qualquer parte restante do comprimido deve ser guardada no blister e de seguida na embalagem original para ajudar a prevenir o acesso das crianças. Em caso ingestão acidental, especialmente em caso de crianças, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Este medicamento veterinário pode causar reações de hipersensibilidade (alérgicas) em indivíduos sensibilizados à torasemida. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à torasemida, às sulfonamidas ou qualquer um dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Se ocorrerem sintomas de alergia, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o a embalagem do medicamento veterinário.

Lave as mãos após a administração.

#### Gestação e lactação

Estudos laboratoriais em ratos e coelhos mostraram fetotoxicidade em doses maternotóxicas. Uma vez que a segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida nas espécies-alvo, a sua administração não é recomendada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores.

#### Interações medicamentosas e outras formas de interação:

A coadministração de diuréticos de ansa e AINEs pode resultar numa resposta natriurética diminuída. A administração concomitante de AINEs, aminoglicosídeos ou cefalosporinas pode aumentar o risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade destes medicamentos veterinários.

A torasemida pode antagonizar a ação dos agentes hipoglicemiantes orais.  
A torasemida pode aumentar o risco de alergia às sulfonamidas.

Nos casos de coadministração de corticosteroides, os efeitos de perda de potássio podem ser potenciados.

Nos casos de coadministração de anfotericina B, pode observar-se um aumento do potencial de nefrotoxicidade e intensificação do desequilíbrio eletrolítico.

Não foram notificadas interações farmacocinéticas após a coadministração de torasemida e digoxina; no entanto, a hipocalcemia pode aumentar as arritmias induzidas por digoxina.

A torasemida pode reduzir a excreção renal de salicilatos, levando a um aumento do risco de toxicidade.

Deve haver cuidado ao administrar torasemida com outros medicamentos veterinários altamente ligados às proteínas plasmáticas. Uma vez que a ligação das proteínas facilita a secreção renal da torasemida, uma diminuição na ligação devido a deslocamento por um outro medicamento veterinário pode ser uma causa de resistência diurética.

A administração concomitante de torasemida com outras substâncias metabolizadas pelas famílias 3A4 (por exemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) do citocromo P450 hepático pode diminuir a sua depuração da circulação sistêmica. O efeito de medicamentos veterinários anti-hipertensivos, especialmente da enzima conversora da angiotensina (ECA), pode ser potenciado quando coadministrados com torasemida.

#### Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Após a administração a cães saudáveis de 3 vezes e 5 vezes a dose máxima, durante 5 dias consecutivos, seguida de 177 administrações diárias de 3 vezes e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada para a manutenção, foram notadas alterações histopatológicas nos rins (inflamação intersticial, dilatação dos túbulos renais e quistos subcapsulares), para além dos efeitos observados após a administração da dose recomendada (ver secção "Reações adversas"). As lesões renais continuaram presentes aos 28 dias após o fim do tratamento. As características microscópicas das lesões sugerem um processo de reparação em curso. Estas lesões são, muito provavelmente, um resultado do efeito farmacodinâmico (diurese) e não foram associadas a evidências de glomeruloesclerose ou fibrose intersticial. Observaram-se alterações transitórias na resposta à dose nas glândulas suprarrenais, consistindo de hipertrofia/hiperplasia reativa mínima a moderada, presumivelmente relacionadas com a elevada produção de aldosterona, nos cães tratados com até 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada. Foi observado um aumento da concentração sérica da albumina. Foram observadas alterações eletrocardiográficas sem qualquer sinal clínico (aumento da onda P e/ou intervalo QT) em alguns animais após a administração de 5 vezes a dose máxima recomendada. Não se pode excluir o papel causal de alterações nos valores dos eletrólitos plasmáticos. Após a administração de 3 e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a cães saudáveis, observou-se uma diminuição do apetite que levou a uma perda de peso em alguns casos.

Em caso de sobredosagem, o tratamento fica ao critério do médico veterinário responsável, com base nos sinais apresentados.

### **13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO**

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

### **14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO**

Encontram se disponíveis informações detalhadas sobre este medicamento veterinário no website da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **15. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### Apresentações

Cada blister contém 10 comprimidos e está embalado numa caixa de cartão.

Todas as dosagens estão disponíveis em embalagens de 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Propriedades farmacodinâmicas

A torasemida é um diurético da ansa da classe piridina-3-sulfonilureia, também designados por diuréticos de alto teto. A torasemida possui uma estrutura química entre os diuréticos da ansa (como a furosemida) e os bloqueadores dos canais de Cl<sup>-</sup>.

O principal local de ação da torasemida é o ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde interage com o cotransportador de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> localizado na membrana luminal (lado da urina) e bloqueia a reabsorção ativa de sódio e cloreto. Por esta razão, a ação diurética da torasemida correlaciona-se melhor com a taxa de excreção de torasemida na urina do que com a concentração no sangue.

Como o ramo ascendente da ansa de Henle é impermeável à água, a inibição do movimento de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> do lúmen para o espaço intersticial aumenta a concentração de iões no lúmen e produz um interstício medular hipertónico. Em consequência disto, a reabsorção de água do ducto coletor é inibida e o volume de água no lado luminal aumenta.

A torasemida causa um aumento significativo, dependente da dose, do fluxo de urina e da excreção urinária de sódio e potássio. A ação diurética da torasemida é mais potente e prolongada do que a da furosemida.

### Propriedades farmacocinéticas

Em cães, após uma única dose intravenosa de 0,2mg de torasemida/kg peso corporal, a depuração corporal total média foi de 22,1 mL/h/kg, com um o volume de distribuição médio de 166 mL/kg e uma semivida terminal média de aproximadamente 6 horas. Após a administração oral de 0,2 mg de torasemida/kg peso corporal, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 99% com base nos dados concentração plasmática-tempo e 93% com base nos dados concentração urinária-tempo.

A alimentação aumentou significativamente a AUC<sub>0-∞</sub> da torasemida em 37% e atrasou ligeiramente o T<sub>máx</sub>, mas em condições de jejum e alimentação (2015 µg/L vs 2221 µg/L, respetivamente), as concentrações máximas (C<sub>máx</sub>) são aproximadamente as mesmas. Além disso, o efeito diurético da torasemida é aproximadamente o mesmo em condições de alimentação e jejum. Consequentemente, o medicamento veterinário pode ser administrado com ou sem alimentos.

Nos cães, a ligação às proteínas plasmáticas é > 98%.

Uma grande proporção da dose (cerca de 60%) é excretada na urina como substância parental inalterada. A proporção de torasemida excretada na urina é aproximadamente a mesma em condições de jejum ou alimentação (61% vs. 59% respetivamente).

Dois metabolitos (um metabolito dealquilado e um hidroxilado) foram identificados na urina. A substância parental é metabolizada pelas famílias 3A4 e 2E1 do citocromo P450 hepático, e em menor extensão pela 2C9.

Não se observa acumulação de torasemida após administração oral repetida uma vez por dia durante 10 dias, independentemente da dose administrada (entre 0,1 e 0,4 mg / kg), mesmo se for observada uma ligeira sobreproporcionalidade em relação à dose.