

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Isemid 1 mg compresse masticabili per cani (2,5-11,5 kg)  
Isemid 2 mg compresse masticabili per cani (> 11,5-23 kg)  
Isemid 4 mg compresse masticabili per cani (> 23-60 kg)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene:

### Sostanza attiva:

Isemid 1 mg compresse masticabili

Torasemide 1 mg

Isemid 2 mg compresse masticabili

Torasemide 2 mg

Isemid 4 mg compresse masticabili

Torasemide 4 mg

### Eccipienti:

<b>Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti</b>
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Aroma fegato di suino in polvere
Saccarosio
Crospovidone (tipo B)
Magnesio stearate

Compresse masticabili oblunghe marroni incise.

La compressa masticabile può essere divisa a metà.

## 3. INFORMAZIONI CLINICHE

### 3.1 Specie di destinazione

Cane.

### 3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Per il trattamento dei segni clinici correlati a insufficienza cardiaca congestizia nei cani, incluso edema polmonare.

### 3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di insufficienza renale.

Non usare in casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione.

Non usare in concomitanza con altri diuretici dell'ansa.

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti.

### 3.4 Avvertenze speciali

La dose iniziale/di mantenimento può essere temporaneamente aumentata allorché l'edema polmonare diventi più grave, cioè quando raggiunge lo stato di edema alveolare (vedasi paragrafo 3.9).

### 3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

#### Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

Nei cani con edema polmonare acuto che richiedono un trattamento d'emergenza, deve essere preso in considerazione l'uso di medicinali iniettabili prima di iniziare la terapia diuretica orale.

La funzione renale (misurazione dell'urea ematica e della creatinina così come il rapporto proteine urinarie: creatinina (UPC)), lo stato di idratazione e quello degli elettroliti sierici devono essere monitorati prima e durante il trattamento, ad intervalli molto regolari, in base alla valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile (vedasi paragrafi 3.3 e 3.6 del RCP). La risposta diuretica alla torasemide potrebbe incrementare nel tempo a seguito di somministrazioni ripetute, in particolare a dosi superiori a 0,2 mg/kg/giorno; pertanto, deve essere preso in considerazione il monitoraggio più frequente.

La torasemide deve essere usata con cautela nei casi di diabete mellito. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia in cani diabetici prima e durante il trattamento. Nei cani con preesistente squilibrio elettrolitico e/o idrico, questo deve essere corretto prima del trattamento con torasemide.

Poiché la torasemide determina un aumento della sete, i cani devono avere libero accesso all'acqua fresca.

In caso di perdita di appetito e/o vomito e/o letargia o in caso di adeguamento del trattamento, la funzione renale (urea ematica e creatinina così come il rapporto proteine urinarie: creatinina (UPC)) deve essere determinata.

In una prova clinica di campo, l'efficacia del medicinale veterinario è stata dimostrata nell'utilizzo come trattamento di prima linea. Non è stato valutato il passaggio di trattamento da un altro diuretico d'ansa a questo medicinale veterinario e tale cambiamento deve essere effettuato solo sulla base della valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile.

Non è stata determinata la sicurezza ed efficacia del medicinale veterinario in cani che pesano meno di 2,5 kg. Per questi animali usare solo in base alla valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile.

Le compresse masticabili sono aromatizzate.

Tenere le compresse masticabili fuori dalla portata degli animali per evitarne l'ingestione accidentale.

#### Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Questo medicinale veterinario può causare un aumento della minzione, della sete e/o disturbi gastrointestinali e/o ipotensione e/o disidratazione se ingerito. Qualsiasi parte delle compresse non utilizzate deve essere riposta nel blister e poi nella scatola al fine di evitare l'assunzione da parte di bambini. In caso di ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Questo medicinale veterinario può causare reazioni di ipersensibilità (allergiche) in persone sensibili alla torasemide. Le persone con nota ipersensibilità alla torasemide, ai sulfamidici o a uno degli eccipienti devono evitare il contatto con il medicinale veterinario. In caso si presentino sintomi di allergia, rivolgersi immediatamente al medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

### 3.6 Eventi avversi

Cani:

Molto comuni (> 1 animale / 10 animali trattati):	Insufficienza renale Parametri ematici renali elevati Alterazioni dei livelli degli elettroliti <sup>1</sup> Emoconcentrazione.
Comuni (da 1 a 10 animali su 100 animali trattati):	Segni gastrointestinali episodici <sup>2</sup> (es. vomito, diarrea) Poliuria, Incontinenza urinaria Anoressia, Disidratazione, Perdita di peso, Letargia, Polidipsia.
Frequenza non determinata (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)	Secchezza delle mucose (della cavità orale) <sup>3</sup> , Urine alcaline <sup>3</sup> , Calo della concentrazione urinaria <sup>3</sup> , Aumento delle concentrazioni sieriche di glucosio e aldosterone <sup>3</sup> (reversibile).

<sup>1</sup> Alterazioni dei livelli di cloro, sodio, potassio, fosforo, magnesio e calcio.

<sup>2</sup> Questi sintomi sono episodici.

<sup>3</sup> Effetti compatibili con l'attività farmacologica di torasemide osservati in cani sani alla dose consigliata..

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti.

### 3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario non è stata stabilita durante la gravidanza e l'allattamento nei cani,

L'uso del medicinale veterinario non è consigliato durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori.

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato evidenza di effetti fetotossici a dosi maternotossiche.

### 3.8 Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di diuretici dell'ansa e FANS può portare ad una risposta natriuretica diminuita.

L'uso concomitante con FANS, aminoglicosidi o cefalosporine può aumentare il rischio di nefrotossicità e/o ototossicità di quei medicinali veterinari.

La torasemide può antagonizzare l'azione degli ipoglicemizzanti orali.

La torasemide può aumentare il rischio di allergia alle sulfonamidi.

In casi di somministrazione concomitante con corticosteroidi, gli effetti della perdita di potassio possono essere potenziati.

In casi di somministrazione concomitante con amfotericina B, possono essere osservati un aumento potenziale della nefrotossicità e intensificazione dello squilibrio elettrolitico.

Non sono state riportate interazioni farmacocinetiche in seguito a somministrazione concomitante di torasemide e digossina; tuttavia, l'ipokalemia può accentuare l'aritmia indotta dall'uso della digossina.

La torasemide può ridurre l'escrezione renale dei salicilati portando ad un rischio maggiore di tossicità.

Deve essere prestata attenzione quando si somministra torasemide insieme ad altri farmaci con alti livelli di legame alle proteine plasmatiche. Poiché il legame proteico facilita la secrezione renale della torasemide, una diminuzione del legame dovuto allo spiazzamento da parte di un altro farmaco può essere una causa della resistenza alla diuresi.

La somministrazione concomitante di torasemide con altre sostanze metabolizzate dalle famiglie 3A4 (per esempio: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofillina) del citocromo P450 può diminuire la loro eliminazione dalla circolazione sistemica. L'effetto di medicinali veterinari antipertensivi, in particolare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), può essere potenziato in caso di somministrazione contemporanea con torasemide.

### 3.9 Vie di somministrazione e posologia

Uso orale.

La dose iniziale/di mantenimento raccomandata è da 0,13 a 0,25 mg torasemide/kg peso corporeo/giorno, una volta al giorno.

In caso di edema polmonare moderato o grave, la dose può essere aumentata se necessario fino a un massimo di 0,4 mg/kg peso corporeo/giorno una volta al giorno.

Dosaggi di 0,26 mg/kg e maggiori devono essere somministrati solo per un periodo massimo di 5 giorni. Dopo tale periodo, la dose deve essere ridotta alla dose di mantenimento e il cane deve essere visitato dal veterinario entro pochi giorni.

La seguente tabella mostra lo schema di adeguamento del dosaggio all'interno del range di dosaggio consigliato da 0,13 a 0,4 mg/kg/giorno:

Peso corporeo del cane (kg)	Numero e dosaggio delle compresse masticabili di Isemid da somministrare	
	Dose iniziale/di mantenimento (da 0,13 a 0,25 mg/kg/giorno)	Alto dosaggio temporaneo (da 0,26 a 0,40 mg/kg/giorno)
	<b>1 mg</b>	
da 2,5 a 4	½	1
da > 4 a 6	1	1 + ½
da > 6 a 8	Da 1 a 1 + ½	Da 2 a 2 + ½
da > 8 a 11,5	Da 1 + ½ a 2	Da 2 + ½ a 3
	<b>2 mg</b>	
da > 11,5 a 15	Da 1 a 1 + ½	2
da > 15 a 23	Da 1 + ½ a 2	Da 2 + ½ a 3
	<b>4 mg</b>	
da > 23 a 30	Da 1 a 1 + ½	2
da > 30 a 40	Da 1 + ½ a 2	Da 2 + ½ a 3
da > 40 a 60	Da 2 a 2 + ½	Da 3 a 4

Il dosaggio deve essere adeguato per mantenere il comfort del paziente facendo attenzione alla funzionalità renale e allo stato degli elettroliti. Una volta che i segni di insufficienza cardiaca congestizia sono sotto controllo e il paziente è stabile, se è richiesta una terapia diuretica a lungo termine con questo prodotto, essa deve essere continuata alla più bassa dose efficace.

Se la compressa masticabile non è assunta spontaneamente dal cane, può anche essere somministrata con il cibo o direttamente in bocca.

### **3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)**

Dopo somministrazione a cani sani di 3 e 5 volte il dosaggio massimo per 5 giorni consecutivi seguita da 177 somministrazioni giornaliere di 3 e 5 volte il dosaggio massimo terapeutico consigliato per il mantenimento sono stati osservati cambiamenti istopatologici dei reni (infiammazione interstiziale, dilatazione dei tubuli renali e delle cisti sottocapsulari) in aggiunta alle reazioni osservate dopo la somministrazione della dose consigliata (vedasi paragrafo 3.6). Le lesioni renali erano ancora presenti 28 giorni dopo la fine del trattamento. Le caratteristiche microscopiche delle lesioni suggeriscono un processo riparativo in corso. Queste lesioni possono essere considerate più probabilmente come un risultato dell'effetto farmacodinamico (diuresi) e non sono state associate ad evidenza di glomerulosclerosi o fibrosi interstiziale. Sono state osservate temporanee alterazioni della risposta al dosaggio nelle ghiandole surrenali, consistenti in ipertrofia/iperplasia reattiva da minima a moderata, presumibilmente correlate ad alta produzione di aldosterone, in cani trattati fino a 5 volte il dosaggio terapeutico massimo consigliato. È stato osservato un aumento della concentrazione sierica dell'albumina. Sono state osservate in alcuni animali alterazioni dell'ECG senza alcun segno clinico (aumento dell'onda P e/o dell'intervallo QT) dopo la somministrazione di 5 volte il dosaggio massimo consigliato. Non può essere escluso il ruolo che determina i cambiamenti dei valori plasmatici degli elettroliti.

È stata osservata una diminuzione dell'appetito dopo somministrazione di 3 e 5 volte il dosaggio terapeutico massimo consigliato a cani sani, che in alcuni casi ha portato ad una perdita di peso.

In caso di sovradosaggio, il trattamento sarà a discrezione del veterinario responsabile sulla base dei sintomi presenti.

### **3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza**

Non pertinente.

### **3.12 Tempi di attesa**

Non pertinente.

## **4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **4.1 Codice ATCvet: QC03CA04**

### **4.2 Farmacodinamica**

La torasemide fa parte della classe delle piridin-3-sulfoniluree dei diuretici dell'ansa, chiamati anche diuretici ad azione diuretica maggiore.

La torasemide ha una struttura chimica mista tra i diuretici dell'ansa (come la furosemide) e i bloccanti dei canali del Cl<sup>-</sup>.

Il sito di azione principale della torasemide è la porzione midollare del tratto ascendente dell'ansa di Henle, dove interagisce con il sistema di cotrasporto Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> localizzato nella membrana luminale (lato urinario) bloccando il riassorbimento attivo del sodio e del cloro.

Pertanto, l'attività diuretica della torasemide si correla meglio con il tasso di escrezione di torasemide nelle urine piuttosto che alla concentrazione nel sangue.

Poiché la parte ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua, l'inibizione del movimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  dal lume allo spazio interstiziale aumenta le concentrazioni di ioni nel lume e determina un interstizio midollare ipertonico. Di conseguenza, il riassorbimento di acqua dal dotto collettore viene inibito e il volume di acqua nel lato luminale viene aumentato.

La torasemide causa un significativo aumento dose-dipendente del flusso urinario e di escrezione urinaria di sodio e potassio. La torasemide ha un'attività diuretica più potente e ad azione prolungata rispetto alla furosemide.

### **4.3 Farmacocinetica**

Nei cani, a seguito di una singola dose endovenosa di 0,2 mg di torasemide/kg di peso corporeo, la clearance totale media era di 22,1 ml/h/kg, con un volume medio di distribuzione di 166 ml/kg e un'emivita terminale media di circa 6 ore. Dopo somministrazione orale di 0,2 mg di torasemide/kg di peso corporeo, la biodisponibilità assoluta è di circa il 99% sulla base dei dati di concentrazione plasmatica e del 93% sulla base dei dati relativi al tempo di concentrazione nelle urine.

La somministrazione di alimento ha aumentato significativamente la  $\text{AUC}_{0-\infty}$  della torasemide del 37% e ha leggermente ritardato il  $T_{\text{max}}$ , ma in condizioni di digiuno e di alimentazione le concentrazioni massime ( $C_{\text{max}}$ ) sono all'incirca uguali (2015 mcg/L vs 2221 mcg/L, rispettivamente). Inoltre, l'effetto diuretico della torasemide è approssimativamente lo stesso in condizioni di somministrazione del cibo o a digiuno. Di conseguenza, il medicinale veterinario può essere somministrato con o senza cibo.

Nei cani, il legame con le proteine plasmatiche è superiore al 98%.

Una grande percentuale della dose (circa il 60%) viene escreta nelle urine come principio attivo immodificato. La proporzione di torasemide escreto nelle urine è approssimativamente la stessa in condizioni di digiuno o di alimentazione (61% contro 59%, rispettivamente).

Due metaboliti (un metabolita dealchilato e uno idrossilato) sono stati identificati nelle urine. Il principio attivo è metabolizzato dal gruppo epatico dei citocromi P450 3A4 e 2E1 e, in misura minore, da 2C9.

Non si osserva alcun accumulo di torasemide dopo una somministrazione orale ripetuta una volta al giorno per 10 giorni, indipendentemente dalla dose somministrata (compresa tra 0,1 e 0,4 mg/kg) anche se si osserva una lieve proporzionalità in caso di sovradosaggio.

## **5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **5.1 Incompatibilità principali**

Non pertinente.

### **5.2 Periodo di validità**

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 4 anni.

### **5.3 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Le parti rimanenti delle compresse devono essere conservate nel blister e date alla somministrazione successiva.

### **5.4 Natura e composizione del confezionamento primario**

Blister in poliammide/alluminio/PVC, termosaldato con un rivestimento in lamina di alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 30 o 90 compresse masticabili.

Ogni blister contiene 10 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali**

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

#### **6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ceva Santé Animale

#### **7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/2/18/232/001 – 006

#### **8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG/MM/AAAA}.

#### **9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

{MM/AAAA}

#### **10. CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI**

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



**ALLEGATO II**

**ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Nessuna

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**SCATOLA DI CARTONE (30 compresse)**  
**SCATOLA DI CARTONE (90 compresse)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Isemid 1 mg compresse masticabili  
Isemid 2 mg compresse masticabili  
Isemid 4 mg compresse masticabili

**2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE**

Ogni compressa masticabile contiene:

Torasemide 1 mg  
Torasemide 2 mg  
Torasemide 4 mg

**3. CONFEZIONI**

30 compresse masticabili  
90 compresse masticabili

**4. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Cane

**5. INDICAZIONI**

**6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.

**7. TEMPI DI ATTESA**

**8. DATA DI SCADENZA**

Exp. {mm/aaaa}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Le parti rimanenti delle compresse devono essere conservate nel blister e date alla somministrazione successiva.  
Conservare fuori dalla portata degli animali.

**10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO”**

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

**11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”**

Solo per uso veterinario.

**12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ceva Santé Animale



**14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**15. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Isemid



**2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE**

Torasemide 1 mg  
Torasemide 2 mg  
Torasemide 4 mg

**3. NUMERO DI LOTTO**

Lot {numero}

**4. DATA DI SCADENZA**

Exp. {mm/aaaa}

**B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

### 1. Denominazione del medicinale veterinario

Isemid 1 mg compresse masticabili per cani (2,5-11,5 kg)  
Isemid 2 mg compresse masticabili per cani (> 11,5-23 kg)  
Isemid 4 mg compresse masticabili per cani (> 23-60 kg)

### 2. Composizione

Ogni compressa masticabile contiene:

#### Sostanza attiva:

#### Isemid 1 mg compresse masticabili

Torasemide 1 mg

#### Isemid 2 mg compresse masticabili

Torasemide 2 mg

#### Isemid 4 mg compresse masticabili

Torasemide 4 mg

Le compresse sono di colore marrone, oblunghe, masticabili e possono essere divise a metà.

### 3. Specie di destinazione

Cane.

### 4. Indicazioni per l'uso

Per il trattamento dei segni clinici correlati a insufficienza cardiaca congestizia nei cani, incluso edema polmonare.

### 5. Controindicazioni

Non usare in casi di insufficienza renale.

Non usare in casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione.

Non usare in concomitanza con altri diuretici dell'ansa.

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva o a uno degli eccipienti.

### 6. Avvertenze speciali

#### Avvertenze speciali:

La dose iniziale/di mantenimento può essere temporaneamente aumentata allorchè l'edema polmonare diventi più grave, cioè quando raggiunge lo stato di edema alveolare (vedasi paragrafo "Posologia per ciascuna specie, vie e modalità di somministrazione").

#### Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

Nei cani con edema polmonare acuto che richiedono un trattamento d'emergenza, deve essere preso in considerazione l'uso di medicinali iniettabili prima di iniziare la terapia diuretica orale.



La funzione renale (misurazione dell'urea ematica e della creatinina così come il rapporto proteine urinarie: creatinina (UPC)), lo stato di idratazione e quello degli elettroliti sierici devono essere monitorati prima e durante il trattamento, ad intervalli molto regolari in base alla valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile (vedasi paragrafi "Controindicazioni" e "Eventi avversi"). La risposta diuretica alla torasemide potrebbe incrementare nel tempo a seguito di somministrazioni ripetute, in particolare a dosi superiori a 0,2 mg/kg/giorno; pertanto, deve essere preso in considerazione il monitoraggio più frequente.

La torasemide deve essere usata con cautela nei casi di diabete mellito. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia in cani diabetici prima e durante il trattamento. Nei cani con preesistente squilibrio elettrolitico e/o idrico, questo deve essere corretto prima del trattamento con torasemide.

Poichè la torasemide determina un aumento della sete, i cani devono avere libero accesso all'acqua fresca.

In caso di perdita di appetito e/o vomito e/o letargia o in caso di adeguamento del trattamento, la funzione renale (urea ematica e creatinina così come il rapporto proteine urinarie: creatinina (UPC)) deve essere determinata.

In una prova clinica di campo, l'efficacia del medicinale veterinario è stata dimostrata nell'utilizzo come trattamento di prima linea. Non è stato valutato il passaggio di trattamento da un altro diuretico d'ansa a questo medicinale veterinario e tale cambiamento deve essere effettuato solo sulla base della valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile.

Non è stata determinata la sicurezza ed efficacia del medicinale veterinario in cani che pesano meno di 2,5 kg. Per questi animali usare solo in base alla valutazione beneficio/rischio da parte del medico veterinario responsabile.

Le compresse masticabili sono aromatizzate.

Tenere le compresse masticabili fuori dalla portata degli animali per evitarne l'ingestione accidentale.

#### Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Questo medicinale veterinario può causare un aumento della minzione, della sete e/o disturbi gastrointestinali e/o ipotensione e/o disidratazione se ingerito. Qualsiasi parte delle compresse non utilizzate deve essere riposta nel blister e poi nella scatola al fine di evitare l'assunzione da parte di bambini. In caso di ingestione accidentale, in particolare da parte di bambini, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Questo medicinale veterinario può causare reazioni di ipersensibilità (allergiche) in persone sensibili alla torasemide. Le persone con nota ipersensibilità alla torasemide, ai sulfamidici o a uno degli eccipienti devono evitare il contatto con il medicinale veterinario. In caso si presentino sintomi di allergia, rivolgersi immediatamente al medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Lavare le mani dopo l'uso.

#### Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

#### Gravidanza e allattamento:

La sicurezza del medicinale veterinario non è stata stabilita durante la gravidanza e l'allattamento nei cani.

L'uso del medicinale veterinario non è consigliato durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori.

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato evidenza di effetti fetotossici a dosi maternotossiche.

#### Interazione con altri medicinali veterinari e altre forme di interazione:

La somministrazione concomitante di diuretici dell'ansa e FANS può portare ad una risposta natriuretica diminuita.

L'uso concomitante con FANS, aminoglicosidi o cefalosporine può aumentare il rischio di nefrotossicità e/o ototossicità di quei medicinali veterinari.

La torasemide può antagonizzare l'azione degli ipoglicemizzanti orali.

La torasemide può aumentare il rischio di allergia alle sulfonamidi.

In casi di somministrazione concomitante con corticosteroidi, gli effetti della perdita di potassio possono essere potenziati.

In casi di somministrazione concomitante con amfotericina B, possono essere osservati un aumento potenziale della nefrotossicità e intensificazione dello squilibrio elettrolitico.

Non sono state riportate interazioni farmacocinetiche in seguito a somministrazione concomitante di torasemide e digossina; tuttavia, l'ipokalemia può accentuare l'aritmia indotta dall'uso della digossina. La torasemide può ridurre l'escrezione renale dei salicilati portando ad un rischio maggiore di tossicità.

Deve essere prestata attenzione quando si somministra torasemide insieme ad altri farmaci con alti livelli di legame alle proteine plasmatiche. Poiché il legame proteico facilita la secrezione renale della torasemide, una diminuzione del legame dovuto allo spiazzamento da parte di un altro farmaco può essere una causa della resistenza alla diuresi.

La somministrazione concomitante di torasemide con altre sostanze metabolizzate dalle famiglie 3A4 (per esempio: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofillina) del citocromo P450 può diminuire la loro eliminazione dalla circolazione sistemica.

L'effetto di medicinali veterinari antipertensivi, in particolare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), può essere potenziato in caso di somministrazione contemporanea con torasemide.

#### Sovradosaggio:

Dopo somministrazione a cani sani di 3 e 5 volte il dosaggio massimo per 5 giorni consecutivi seguita da 177 somministrazioni giornaliere di 3 e 5 volte il dosaggio massimo terapeutico consigliato per il mantenimento sono stati osservati cambiamenti istopatologici dei reni (infiammazione interstiziale, dilatazione dei tubuli renali e delle cisti sottocapsulari) in aggiunta alle reazioni osservate dopo la somministrazione della dose consigliata (vedasi paragrafo "Eventi avversi"). Le lesioni renali erano ancora presenti 28 giorni dopo la fine del trattamento. Le caratteristiche microscopiche delle lesioni suggeriscono un processo riparativo in corso. Queste lesioni possono essere considerate più probabilmente come un risultato dell'effetto farmacodinamico (diuresi) e non sono state associate ad evidenza di glomerulosclerosi o fibrosi interstiziale. Sono state osservate temporanee alterazioni della risposta al dosaggio nelle ghiandole surrenali, consistenti in ipertrofia/ipertrofia reattiva da minima a moderata, presumibilmente correlate ad alta produzione di aldosterone, in cani trattati fino a 5 volte il dosaggio terapeutico massimo consigliato. È stato osservato un aumento della concentrazione serica dell'albumina. Sono state osservate in alcuni animali alterazioni dell'ECG senza alcun segno clinico (aumento dell'onda P e/o dell'intervallo QT) dopo la somministrazione di 5 volte il dosaggio massimo consigliato. Non può essere escluso il ruolo che determina i cambiamenti dei valori plasmatici degli elettroliti.

È stata osservata una diminuzione dell'appetito dopo somministrazione di 3 e 5 volte il dosaggio terapeutico massimo consigliato a cani sani, che in alcuni casi ha portato ad una perdita di peso.

In caso di sovradosaggio, il trattamento sarà a discrezione del veterinario responsabile sulla base dei sintomi presenti.

## 7. Eventi avversi

Cani:

Molto comuni (>1 animale / 10 animali trattati):
Insufficienza renale, Parametri ematici renali elevati, Alterazioni dei livelli degli elettroliti <sup>1</sup> , Emoconcentrazione.
Comuni (da 1 a 10 animali su 100 animali trattati):
Segni gastrointestinali episodici <sup>2</sup> (es. vomito, diarrea), Poliuria, Incontinenza urinaria, Anoressia, Disidratazione, Perdita di peso, Letargia, Polidipsia.
Frequenza non determinata (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):
Secchezza delle mucose (della cavità orale) <sup>3</sup> , Urine alcaline <sup>3</sup> , Calo della concentrazione urinaria <sup>3</sup> , Aumento delle concentrazioni sieriche di glucosio e aldosterone <sup>3</sup> (reversibile).

<sup>1</sup> Alterazioni dei livelli di cloro, sodio, potassio, fosforo, magnesio e calcio.

<sup>2</sup> Questi sintomi sono episodici.

<sup>3</sup> Effetti compatibili con l'attività farmacologica di torasemide osservati in cani sani alla dose consigliata. .

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione:

<https://www.salute.gov.it/farmacovigilanzaveterinaria>

## 8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Uso orale.

La dose iniziale/di mantenimento raccomandata è da 0,13 a 0,25 mg torasemide/kg peso corporeo/giorno, una volta al giorno.

In caso di edema polmonare moderato o grave, la dose può essere aumentata se necessario fino a un massimo di 0,4 mg/kg peso corporeo/giorno una volta al giorno.

Dosaggi di 0,26 mg/kg e maggiori devono essere somministrati solo per un periodo massimo di 5 giorni. Dopo tale periodo, la dose deve essere ridotta alla dose di mantenimento e il cane deve essere visitato dal veterinario entro pochi giorni.

La seguente tabella mostra lo schema di adeguamento del dosaggio all'interno del range di dosaggio consigliato da 0,13 a 0,4 mg/kg/giorno:

Peso corporeo del cane (kg)	Numero e dosaggio delle compresse masticabili di Isemid da somministrare	
	Dose iniziale/di mantenimento (da 0,13 a 0,25 mg/kg/giorno)	Alto dosaggio temporaneo (da 0,26 a 0,40 mg/kg/giorno)
	<b>1 mg</b>	
da 2,5 a 4	$\frac{1}{2}$	1
da > 4 a 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
da > 6 a 8	Da 1 a $1 + \frac{1}{2}$	Da 2 a $2 + \frac{1}{2}$
da > 8 a 11,5	Da $1 + \frac{1}{2}$ a 2	Da $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	<b>2 mg</b>	
da > 11,5 a 15	Da 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
da > 15 a 23	Da $1 + \frac{1}{2}$ a 2	Da $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	<b>4 mg</b>	
da > 23 a 30	Da 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
da > 30 a 40	Da $1 + \frac{1}{2}$ a 2	Da $2 + \frac{1}{2}$ a 3
da > 40 a 60	Da 2 a $2 + \frac{1}{2}$	Da 3 a 4

Il dosaggio deve essere adeguato per mantenere il comfort del paziente facendo attenzione alla funzionalità renale e allo stato degli elettroliti. Una volta che i segni di insufficienza cardiaca congestizia sono sotto controllo e il paziente è stabile, se è richiesta una terapia diuretica a lungo termine con questo prodotto, essa deve essere continuata alla più bassa dose efficace.

## 9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Se la compressa masticabile non è assunta spontaneamente dal cane, può anche essere somministrata con il cibo o direttamente in bocca.

## 10. Tempi di attesa

Non pertinente.

## 11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sulla scatola o sul blister dopo "Exp". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Le parti rimanenti delle compresse devono essere conservate nel blister e date alla somministrazione successiva.

## 12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

### **13. Classificazione dei medicinali veterinari**

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

### **14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni**

EU/2/18/232/001 – 006

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 30 o 90 compresse masticabili.

Ogni blister contiene 10 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo**

{MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Recapiti**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di eventi avversi:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Francia  
Tel: +800 35 22 11 51  
E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

Fabbricante responsabile del rilascio dei lotti:

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
Francia

Ceva Santé Animale  
Boulevard de la Communication,  
Zone autoroutière  
53950 Louverné  
Francia

## **17. Altre informazioni**

### Farmacodinamica

La torasemide fa parte della classe delle piridin-3-sulfoniluree dei diuretici dell'ansa, chiamati anche diuretici ad azione diuretica maggiore.

La torasemide ha una struttura chimica mista tra i diuretici dell'ansa (come la furosemide) e i bloccanti dei canali del Cl<sup>-</sup>.

Il sito di azione principale della torasemide è la porzione midollare del tratto ascendente dell'ansa di Henle, dove interagisce con il sistema di co-trasporto Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> localizzato nella membrana luminale (lato urinario) bloccando il riassorbimento attivo del sodio e del cloro. Pertanto, l'attività diuretica della torasemide si correla meglio con il tasso di escrezione di torasemide nelle urine piuttosto che alla concentrazione nel sangue. Poiché la parte ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua, l'inibizione del movimento di Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> dal lume allo spazio interstiziale aumenta le concentrazioni di ioni nel lume e determina un interstizio midollare ipertonico. Di conseguenza, il riassorbimento di acqua dal dotto collettore viene inibito e il volume di acqua nel lato luminale viene aumentato.

La torasemide causa un significativo aumento dose-dipendente del flusso urinario e di escrezione urinaria di sodio e potassio. La torasemide ha un'attività diuretica più potente e ad azione prolungata rispetto alla furosemide.

### Farmacocinetica

Nei cani, a seguito di una singola dose endovenosa di 0,2 mg di torasemide/kg di peso corporeo, la clearance totale media era di 22,1 ml/h/kg, con un volume medio di distribuzione di 166 ml/kg e un'emivita terminale media di circa 6 ore. Dopo somministrazione orale di 0,2 mg di torasemide/kg di peso corporeo, la biodisponibilità assoluta è di circa il 99% sulla base dei dati di concentrazione plasmatica e del 93% sulla base dei dati relativi al tempo di concentrazione nelle urine.

La somministrazione di alimento ha aumentato significativamente la AUC<sub>0-∞</sub> della torasemide del 37% e ha leggermente ritardato il T<sub>max</sub>, ma in condizioni di digiuno e di alimentazione le concentrazioni massime (C<sub>max</sub>) sono all'incirca uguali (2015 mcg/L vs 2221 mcg/L, rispettivamente). Inoltre, l'effetto diuretico della torasemide è approssimativamente lo stesso in condizioni di somministrazione del cibo o a digiuno. Di conseguenza, il medicinale veterinario può essere somministrato con o senza cibo.

Nei cani, il legame con le proteine plasmatiche è superiore al 98%.

Una grande percentuale della dose (circa il 60%) viene escreta nelle urine come principio attivo immodificato. La proporzione di torasemide escreto nelle urine è approssimativamente la stessa in condizioni di digiuno o di alimentazione (61% contro 59%, rispettivamente).

Due metaboliti (un metabolita dealchilato e uno idrossilato) sono stati identificati nelle urine. Il principio attivo è metabolizzato dal gruppo epatico dei citocromi P450 3A4 e 2E1 e, in misura minore, da 2C9.

Non si osserva alcun accumulo di torasemide dopo una somministrazione orale ripetuta una volta al giorno per 10 giorni, indipendentemente dalla dose somministrata (compresa tra 0,1 e 0,4 mg/kg) anche se si osserva una lieve proporzionalità in caso di sovradosaggio.