

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (> 23-60 kg)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Djelatna tvar:

Isemid 1 mg tablete za žvakanje

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tablete za žvakanje

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tablete za žvakanje

Torasemid 4 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka
Monohidrat laktoze
Celuloza, mikrokristalična
Povidon (K30)
Prah s okusom svinjske jetre
Stlačiv šećer
Krospovidon (tip B)
Magnezijev stearat

Dugoljasta smeđa tableta za žvakanje s razdjelnom linijom.

Tableta za žvakanje se može podijeliti na dvije polovice.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Za liječenje kliničkih znakova povezanih s kongestivnim zatajenjem srca, uključujući i plućni edem.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja bubrega.

Ne primjenjivati u slučajevima dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije.

Ne primjenjivati istovremeno s drugim diureticima Henleove petlje.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

3.4 Posebna upozorenja

Početna doza/doza održavanja može se privremeno povećati ako plućni edem postane ozbiljniji, tj. dođe do stanja alveolarnog edema (vidi odjeljak 3.9).

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Kod pasa s akutnim plućnim edemom koji zahtijeva hitno liječenje, prije primjene oralne terapije potrebno je razmotriti mogu li se primijeniti medicinski proizvodi koji se daju injekcijom.

Bubrežna funkcija (mjerenje ureje i kreatinina u krvi, kao i proteina u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu), status hidratacije i status elektrolita u serumu treba pratiti prije i tijekom liječenja u redovitim intervalima u skladu s procjenom koristi i rizika koju izvrši odgovorni veterinar (vidi odjeljke 3.3 i 3.6 SPC). Diuretski učinak torasemida može se povećati s vremenom nakon ponovljene primjene doza, posebice pri dozama većim od 0,2 mg/kg/dnevno; stoga će možda biti potrebno češće nadziranje.

Torasemid treba oprezno primjenjivati u slučaju dijabetesa melitusa. Prije i tijekom liječenja preporučuje se praćenje glikemije kod životinja s dijabetesom. Kod pasa kod kojih od prije postoji neravnoteža elektrolita i/ili vode potrebno je prije primjene torasemida korigirati to stanje.

Budući da torasemid povećava žeđ, psi trebaju imati slobodan pristup svježoj vodi.

U slučaju gubitka apetita i/ili povraćanja i/ili letargije ili u slučaju prilagodbe liječenja, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (ureju i kreatinin u krvi, kao i protein u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu).

U kliničkim terenskim ispitivanjima učinak veterinarsko-medicinskog proizvoda je dokazan kada se primjenjivao kao primarna terapija. Prijelaz liječenja s drugog diuretika Henleove petlje na ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije procijenjen te takvu promjenu treba provesti samo na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Neškodljivost i učinkovitost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije procijenjena za pse lakše od 2,5 kg. Za te životinje primjenjujte lijek samo u skladu s procjenom koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Tablete za žvakanje su aromatizirane.

Tablete za žvakanje treba držati izvan dohvata životinja kako bi se izbjeglo nehотиčno gutanje.

Posebne mjere predostrožnosti koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti pojačano mokrenje, žeđ i/ili gastrointestinalne smetnje i/ili hipotenziju i/ili dehidraciju ako se proguta. Sve djelomično iskorištene tablete treba vratiti u pakovanje s blisterima i originalnu kutiju kako bi se spriječio pristup djece tabletama. U slučaju slučajnog gutanja, posebice ako su u pitanju djeca, odmah zatražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o lijeku ili etiketu.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti preosjetljivost (alergijsku reakciju) kod osoba koje su osjetljive na torasemid. Osobe preosjetljive na torasemid, sulfonamide ili na bilo koji drugi sastojak trebaju izbjegavati kontakt s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom. Ako se pojave simptomi alergije, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Nakon primjene operite ruke.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Bubrežna insuficijencija Povišeni bubrežni parametri Promjene razine elektrolita ¹ Hemokonzracija
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):	Poremećaji probavnog sustava ² (npr. povraćanje i proljev) Poliurija, urinarna inkontinencija Anoreksija, dehidracija, gubitak težine, letargija, polidipsija
Neodređena učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Suhoća sluznica (usta) ³ , alkalni urin ³ , smanjenje specifične težine urina ³ , povećanje koncentracije glukoze i aldosterona u serumu (reverzibilno) ³

¹ Promjene razine elektrolita klorida, natrija, kalija, fosfora, magnezija, kalcija.

² Ovi znakovi javljaju se periodički.

³ U skladu s djelovanjem torasemida primijećeni su u pretkliničkim ispitivanjima u zdravih pasa pri preporučenim dozama.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili njegovom lokalnom predstavniku ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije u pasa.

Ne preporučuje se primjena tijekom graviditeta, laktacije i u rasplodnih životinja.

Laboratorijskim pokusima na štakorima i zečevima dokazan je fetotoksični i maternotoksični učinak.

3.8 Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Istovremena primjena diuretika Henleove petlje i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL-a) može rezultirati smanjenom natriuretičkom reakcijom.

Istovremena primjena s NSPUL-ima, aminoglikozidima ili cefalosporinima može povećati rizik od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti tih lijekova.

Torasemid može djelovati antagonistički djelovanju oralnih antidijabetika.

Torasemid može povećati rizik od alergije na sulfonamide.

U slučajevima istovremene primjene s kortikosteroidima, učinak gubitka kalija može se potencirati.

U slučajevima istovremene primjene s amfotericinom B, može se primijetiti povećana mogućnost nefrotoksičnosti i intenziviranja neravnoteže elektrolita.

Farmakokinetičke interakcije nisu prijavljene nakon istovremene primjene torasemida i digoksina; no hipokalijemija može pojačati aritmiju induciranu digoksinom.

Torasemid može smanjiti renalno izlučivanje salicilata, što može dovesti do povećanog rizika od toksičnosti.

Potrebno je biti pažljiv pri primjeni torasemida s drugim lijekovima koji se lako vežu za proteine plazme. Budući da vezanje za proteine olakšava renalno izlučivanje torasemida, smanjenje vezivanja zbog istiskivanja drugim lijekom može prouzročiti otpornost na diuretike.

Istovremena primjena torasemida i drugih tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 obitelji 3A4 (npr. enalapriila, buprenorfina, dioksidociklina, ciklosporina) i 2E1 (izoflurana, sevoflurana, teofilina) može smanjiti izlučivanje iz sustavne cirkulacije.

Učinak antihipertenzivnih veterinarsko-medicinskih proizvoda, posebice inhibitora enzima konverzije angiotenzina (ACE), može biti pojačan kod istovremene primjene s torasemidom.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Oralna primjena.

Preporučena početna doza/doza održavanja je 0,13 do 0,25 mg torasemida/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

U slučaju umjerenog do teškog plućnog edema, ova se doza može povećati, ako je potrebno, do maksimalne doze od 0,4 mg/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

Doze od 0,26 mg/kg i veće ne smiju se primjenjivati dulje od 5 dana. Nakon tog perioda, dozu treba smanjiti na dozu održavanja i nakon nekoliko dana veterinar treba pregledati psa.

Sljedeća tablica prikazuje shemu prilagodbe doze unutar preporučenog raspona doze od 0,13 do 0,4 mg/kg/dnevno:

Tjelesna težina psa (kg)	Broj i jačina tableta za žvakanje Isemida za primjenu	
	Početna doza/doza održavanja (0,13 do 0,25 mg/kg/dnevno)	Privremena visoka doza (0,26 do 0,40 mg/kg/dnevno)
	1 mg	
2,5 do 4	½	1
> 4 do 6	1	1 + ½
> 6 do 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 do 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11,5 do 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 do 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 do 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 do 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 do 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dozu treba prilagoditi kako bi se pacijent dobro osjećao uz praćenje statusa bubrežne funkcije i elektrolita. Kada se znakovi kongestivnog zatajenja srca stave pod kontrolu i pacijent postane stabilan, treba nastaviti s primjenom minimalne učinkovite doze, ako se zahtijeva dugotrajna diuretska terapija ovim proizvodom.

Ako pas ne uzima spontano tabletu za žvakanje, može mu se dati u hrani ili izravno u usta.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Nakon primjene trostruko i peterostruko većih doza lijeka od maksimalne tijekom 5 uzastopnih dana na zdravim psima nakon čega je slijedila primjena tijekom 177 dana trostruko i peterostruko većih doza od maksimalne preporučene terapijske doze održavanja, primijećene su histopatološke promjene na bubrezima (intersticijska upala, dilatacija renalnih tubula i subskapularne ciste) osim učinaka primijećenih nakon primjene preporučene doze (vidi odjeljak 4.6). Bubrežne lezije još su uvijek bile prisutne 28 dana nakon završetka primjene. Mikroskopske karakteristike lezija ukazuju na to da je oporavak u tijeku. Te se lezije najvjerojatnije mogu smatrati rezultatom farmakodinamičkog učinka (diureze) i nisu bile povezane s pokazateljima glomeruloskleroze ili intersticijske fibroze. Promjene nadbubrežne žlijezde uslijed reakcije na prolaznu dozu, koje se sastoje od minimalne do umjerene reaktivne hipertrofije/hiperplazije, vjerojatno povezane s povećanom proizvodnjom aldosterona, primijećene su u pasa kod kojih su primjenjivane doze do 5 puta veće od najveće preporučene terapijske doze. Primijećeno je povećanje koncentracije serumskog albumina. Promjene EKG-a bez drugih kliničkih znakova (povećanje vala P i/ili intervala QT) primijećene su kod nekih životinja nakon primjene doze 5 puta veće od najveće preporučene doze. Uzročna uloga promjene vrijednosti elektrolita u plazmi ne može se isključiti.

Nakon primjene trostruko i peterostruko veće doze od najveće preporučene terapijske doze u zdravih pada primijećeno je smanjenje apetita koje je u nekim slučajevima dovelo do gubitka težine.

U slučaju predoziranja, o liječenju treba odlučiti odgovorni veterinar na temelju prisutnih znakova.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Nije primjenjivo.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QC03CA04

4.2 Farmakodinamika

Torasemid pripada klasi piridine-3-sulfonilureje diuretika Henleove petlje, također zvanima i diureticima snažnog učinka. Torasemid ima kemijsku strukturu između diuretika Henleove petlje (poput furosemida) i blokatora kalcijevih kanala.

Primarno mjesto djelovanja torasemida je debeli uzlazni krak Henleove petlje, gdje međudjeluje s kotransporterom $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ lokaliziranim u luminalnoj membrani (strana urina) i blokira aktivnu reapsorpciju natrija i klorida. Stoga diuretska aktivnost torasemida korelira bolje s brzinom izlučivanja torasemida u urin nego s koncentracijom u krvi.

Budući da je uzlazni krak Henleove petlje nepropustan za vodu, inhibicija kretanja Na^+ i Cl^- od lumena do međuprostora povećava koncentraciju iona u lumenu i proizvodi hipertonički medularni intersticij. Kao posljedica toga, reapsorpcija vode iz kanala za prikupljanje inhibirana je i volumen vode na luminalnoj strani se povećava.

Torasemid prouzrokuje znatno povećanje protoka urina ovisno o dozi i izlučivanje natrija i kalija urinom. Torasemid ima snažnije i dugotrajnije diuretsko djelovanje od furosemida.

4.3 Farmakokinetika

U pasa, nakon jedne intravenozne doze od 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, srednji ukupni klirens bio je 22,1 mL/h/kg, sa srednjim volumenom distribucije od 166 mL/kg i srednjim terminalnim poluživotom od oko 6 sati. Nakon oralne primjene 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, apsolutna bioraspoloživost je oko 99 % na temelju podataka o koncentraciji plazme tijekom vremena i 93% na temelju podataka o koncentraciji urina tijekom vremena.

Hranjenje je znatno povećalo $AUC_{0-\infty}$ torasemida za 37% i malo odgodilo T_{max} , no natašte i nakon jela maksimalne koncentracije (C_{max}) približno su iste (2015 mcg/L odnosno 2221 mcg/L). Osim toga, diuretički učinak torasemida približno je isti ako se primjenjuje natašte i nakon jela. Stoga se ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može primjenjivati s hranom ili bez nje.

U pasa, vezanje za proteine plazme je > 98%.

Velik dio doze (oko 60%) izlučuje se urinom kao nepromijenjena izvorna tvar. Udio torasemida izlučenog u urinu približno je isti kod primjene natašte i nakon jela (61 % u odnosu na 59 %).

Dva metabolita (metabolit dealkilacije i hidrosilni metabolit) identificirani su u urinu. Izvorna tvar metabolizirana je jetrenim citokromom P450 obitelji 3A4 i 2E1 i u manjoj mjeri 2C9.

Nije primijećena akumulacija torasemida nakon ponavljanja oralne primjene jednom dnevno tijekom 10 dana, bez obzira na primijenjenu dozu (od 0,1 do 0,4 mg/kg) čak i ako je primijećena određena proporcionalnost iznad doze.

5. FARMACEUTSKI PODACI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 4 godine.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima. Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Blister pakiranje od poliamida/aluminija/PVC-a, toplinski zabrtvljeno aluminijskom folijom.

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija sadrži 30 ili 90 tableta za žvakanje.

Svaki blister sadrži 10 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9/01/2019.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETAKA OPISA SVOJSTAVA

{DD/MM/GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

PRILOG II.

OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJENJE U PROMET

Nema.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija (30 tableta)

Kartonska kutija (90 tableta)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje

2. DJELATNE TVARI

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. VELIČINA PAKIRANJA

30 tableta za žvakanje

90 tableta za žvakanje

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Oralna primjena.

7. KARENCIJE

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene.

Čuvati izvan dohvata životinja.

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI “ SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Ceva Santé Animale



14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

Blister

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Isemid



2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (11,5-23 kg)

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (23-60 kg)

2. Sastav

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

Djelatna tvar:

Isemid 1 mg tablete za žvakanje

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tablete za žvakanje

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tablete za žvakanje

Torasemid 4 mg

Tablete su smeđe boje, dugoljastog oblika, namijenjene su za žvakanje i mogu se podijeliti na dvije polovice.

3. Ciljne vrste životinja

Psi.

4. Indikacije za primjenu

Za liječenje kliničkih znakova povezanih s kongestivnim zatajenjem srca, uključujući i plućni edem.

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja bubrega.

Ne primjenjivati u slučajevima dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije.

Ne primjenjivati istovremeno s drugim diureticima Henleove petlje.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja:

Početna doza/doza održavanja može se privremeno povećati ako plućni edem postane ozbiljniji, tj. dođe do stanja alveolarnog edema (vidi odjeljak "Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene").

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Kod pasa s akutnim plućnim edemom koji zahtijeva hitno liječenje, prije primjene oralne terapije potrebno je razmotriti mogu li se primijeniti medicinski proizvodi koji se daju injekcijom.

Bubrežna funkcija (mjerenje ureje i kreatinina u krvi, kao i proteina u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu), status hidratacije i status elektrolita u serumu treba pratiti prije i tijekom liječenja u redovitim intervalima u skladu s procjenom koristi i rizika izvrši odgovorni veterinar (vidi odjeljke "Kontraindikacije" i "Nuspojave"). Diuretski učinak torasemida može se povećati s vremenom nakon ponovljene primjene doza, posebice pri dozama većim od 0,2 mg/kg/dnevno; stoga će možda biti potrebno češće nadziranje.

Torasemid treba oprezno primjenjivati u slučaju dijabetesa melitusa. Prije i tijekom liječenja preporučuje se praćenje glikemije kod životinja s dijabetesom. Kod pasa kod kojih od prije postoji neravnoteža elektrolita i/ili vode potrebno je prije primjene torasemida korigirati to stanje.

Budući da torasemid povećava žeđ, psi trebaju imati slobodan pristup svježoj vodi.

U slučaju gubitka apetita i/ili povraćanja i/ili letargije ili u slučaju prilagodbe liječenja, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (ureju i kreatinin u krvi, kao i protein u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu).

U kliničkim terenskim ispitivanjima učinak VMP-a pokazao se kada se primjenjivao kao primarna terapija. Prijelaz liječenja s drugog diuretika Henleove petlje na ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije procijenjen te takvu promjenu treba provesti samo na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Neškodljivost i učinkovitost proizvoda nije procijenjena za pse lakše od 2,5 kg. Za te životinje primjenjujte lijek samo u skladu s procjenom koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Tablete za žvakanje su aromatizirane.

Tablete za žvakanje treba držati izvan dohvata životinja kako bi se izbjeglo nehotečno gutanje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti pojačano mokrenje, žeđ i/ili gastrointestinalne smetnje i/ili hipotenziju i/ili dehidraciju ako se proguta. Sve djelomično iskorištene tablete treba vratiti u pakovanje s blisterima i originalnu kutiju kako bi se spriječio pristup djece tabletama.

U slučaju slučajnog gutanja, posebice ako su u pitanju djeca, odmah zatražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o lijeku ili etiketu.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti preosjetljivost (alergijsku reakciju) kod osoba koje su osjetljive na torasemid. Osobe preosjetljive na torasemid, sulfonamide ili na bilo koji drugi sastojak trebaju izbjegavati kontakt s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom. Ako se pojave simptomi alergije, odmah zatražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu. Nakon primjene operite ruke.

Graviditet i laktacija:

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije u pasa.

Ne preporučuje se primjena tijekom graviditeta, laktacije i u rasplodnih životinja.

Laboratorijskim pokusima na štakorima i zečevima dokazan je fetotoksični i maternotoksični učinak.

Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Istovremena primjena diuretika Henleove petlje i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL-a) može rezultirati smanjenom natriuretičkom reakcijom.

Istovremena primjena s NSPUL-ima, aminoglikozidima ili cefalosporinima može povećati rizik od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti tih lijekova.

Torasemid može djelovati antagonistički djelovanju oralnih antidijabetika.

Torasemid može povećati rizik od alergije na sulfonamide.

U slučajevima istovremene primjene s kortikosteroidima, učinak gubitka kalija može se potencirati.

U slučajevima istovremene primjene s amfotericinom B, može se primijetiti povećana mogućnost nefrotoksičnosti i intenziviranja neravnoteže elektrolita.

Farmakokinetičke interakcije nisu prijavljene nakon istovremene primjene torasemida i digoksina; no hipokalijemija može pojačati aritmiju induciranu digoksinom.

Torasemid može smanjiti renalno izlučivanje salicilata, što može dovesti do povećanog rizika od toksičnosti.

Potrebno je biti pažljiv pri primjeni torasemida s drugim lijekovima koji se lako vežu za proteine plazme. Budući da vezanje za proteine olakšava renalno izlučivanje torasemida, smanjenje vezivanja zbog istiskivanja drugim lijekovima može prouzročiti otpornost na diuretike.

Istovremena primjena torasemida i drugih tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 obitelji 3A4 (npr. enalaprila, buprenorfina, dioksiciklina, ciklosporina) i 2E1 (izoflurana, sevoflurana, teofilina) može smanjiti izlučivanje iz sustavne cirkulacije.

Učinak antihipertenzivnih veterinarsko-medicinskih proizvoda, posebice inhibitora enzima konverzije angiotenzina (ACE), može biti pojačan kod istovremene primjene s torasemidom.

Predoziranje:

Nakon primjene trostruko i peterostruko većih doza lijeka od maksimalne tijekom 5 uzastopnih dana na zdravim psima nakon čega je slijedila primjena tijekom 177 dana trostruko i peterostruko većih doza od maksimalne preporučene terapijske doze održavanja, primijećene su histopatološke promjene na bubrezima (intersticijska upala, dilatacija renalnih tubula i subkapularne ciste) osim učinaka primijećenih nakon primjene preporučene doze (vidi odjeljak "Štetni događaji"). Bubrežne lezije još su uvijek bile prisutne 28 dana nakon završetka primjene. Mikroskopske karakteristike lezija ukazuju na to da je oporavak u tijeku. Te se lezije najvjerojatnije mogu smatrati rezultatom farmakodinamičkog učinka (diureze) i nisu bile povezane s pokazateljima glomeruloskleroze ili intersticijske fibroze. Promjene nadbubrežne žlijezde uslijed reakcije na prolaznu dozu, koje se sastoje od minimalne do umjerene reaktivne hipertrofije/hiperplazije, vjerojatno povezane s povećanom proizvodnjom aldosterona, primijećene su u pasa kod kojih su primjenjivane doze do 5 puta veće od najveće preporučene terapijske doze. Primijećeno je povećanje koncentracije serumskog albumina. Promjene EKG-a bez drugih kliničkih znakova (povećanje vala P i/ili intervala QT) primijećene su kod nekih životinja nakon primjene doze 5 puta veće od najveće preporučene doze. Uzročna uloga promjene vrijednosti elektrolita u plazmi ne može se isključiti. Nakon primjene trostruko i peterostruko veće doze od najveće preporučene terapijske doze u zdravih pasa primijećeno je smanjenje apetita koje je u nekim slučajevima dovelo do gubitka težine.

U slučaju predoziranja, o liječenju treba odlučiti odgovorni veterinar na temelju prisutnih znakova.

7. Štetni događaji

Psi:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Bubrežna insuficijencija, Povišeni bubrežni parametri, Promjene razine elektrolita ¹ , Hemokoncentracija
Često (1 do 10 životinja / 100 tretiranih životinja):
Poremećaji probavnog sustava ² (npr. povraćanje i proljev), Poliurija, urinarna inkontinencija, Anoreksija, dehidracija, gubitak težine, letargija, polidipsija
Neodređena učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Suhoća sluznica (usta) ³ , alkalni urin ³ , smanjenje specifične težine urina ³ , povećanje koncentracije glukoze i aldosterona u serumu (reverzibilno) ³

¹ Promjene razine elektrolita klorida, natrija, kalija, fosfora, magnezija, kalcija.

² Ovi znakovi javljaju se periodički.

³ U skladu s djelovanjem torasemida primijećeni su u pretkliničkim ispitivanjima u zdravim pasa pri preporučenim dozama.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: (www.farmakovigilancija.hr).

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Oralna primjena.

Preporučena početna doza/doza održavanja je 0,13 do 0,25 mg torasemida/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

U slučaju umjerenog do teškog plućnog edema, ova se doza može povećati, ako je potrebno, do maksimalne doze od 0,4 mg/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

Doze od 0,26 mg/kg i veće ne smiju se primjenjivati dulje od 5 dana. Nakon tog perioda, dozu treba smanjiti na dozu održavanja i nakon nekoliko dana veterinar treba pregledati psa.

Sljedeća tablica prikazuje shemu prilagodbe doze unutar preporučenog raspona doze od 0,13 do 0,4 mg/kg/dnevno:

Tjelesna težina psa (kg)	Broj i jačina tableta za žvakanje Isemid za primjenu	
	Početna doza/doza održavanja (0,13 do 0,25 mg/kg/dnevno)	Privremena visoka doza (0,26 do 0,40 mg/kg/dnevno)
	1 mg	
2,5 do 4	½	1
> 4 do 6	1	1 + ½
> 6 do 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 do 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11,5 do 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 do 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 do 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 do 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 do 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dozu treba prilagoditi kako bi se pacijent dobro osjećao uz praćenje statusa bubrežne funkcije i elektrolita. Kada se znakovi kongestivnog zatajenja srca stave pod kontrolu i pacijent postane stabilan, treba nastaviti s primjenom minimalne učinkovite doze, ako se zahtijeva dugotrajna diuretska terapija ovim proizvodom.

9. Savjeti za ispravnu primjenu

Ako pas ne uzima spontano tabletu za žvakanje, može mu se dati u hrani ili izravno u usta.

10. Karencije

Nije primjenjivo.

11. Posebne mjere čuvanja

Čuvati izvan dosega i pohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima. Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji i/ili blisteru nakon "Exp". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša. Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/18/232/001-006

Veličine pakiranja:

Kartonska kutija sadrži 30 ili 90 tableta za žvakanje.

Svaki blister sadrži 10 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francuska
Tel: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francuska

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

17. Ostale informacije

Farmakodinamika

Torasemid pripada klasi piridine-3-sulfonilureje diuretika Henleove petlje, također zvanima i diureticima snažnog učinka. Torasemid ima kemijsku strukturu između diuretika Henleove petlje (poput furosemida) i blokatora kalcijjskih kanala.

Primarno mjesto djelovanja torasemida je debeli uzlazni krak Henleove petlje, gdje međudjeluje s kotransporterom $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ lokaliziranim u luminalnoj membrani (strana urina) i blokira aktivnu reapsorpciju natrija i klorida. Stoga diuretska aktivnost torasemida korelira bolje s brzinom izlučivanja torasemida u urinu nego s koncentracijom u krvi. Budući da je uzlazni krak Henleove petlje nepropustan za vodu, inhibicija kretanja Na^+ i Cl^- od lumena do međuprostora povećava koncentraciju iona u lumenu i proizvodi hipertonički medularni intersticij. Kao posljedica toga, reapsorpcija vode iz kanala za prikupljanje inhibirana je i volumen vode na luminalnoj strani se povećava.

Torasemid prouzročuje znatno povećanje protoka urina ovisno o dozi i izlučivanje natrija i kalija urinom. Torasemid ima snažnije i dugotrajnije diuretsko djelovanje od furosemida.

Farmakokinetika

U pasa, nakon jedne intravenozne doze od 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, srednji ukupni klirens bio je 22,1 mL/h/kg, sa srednjim volumenom distribucije od 166 mL/kg i srednjim terminalnim poluživotom od oko 6 sati. Nakon oralne primjene 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, apsolutna bioraspoloživost je oko 99 % na temelju podataka o koncentraciji plazme tijekom vremena i 93 % na temelju podataka o koncentraciji urina tijekom vremena.

Hranjenje je znatno povećalo $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemida za 37 % i malo odgodilo T_{max} , no natašte i nakon jela maksimalne koncentracije (C_{max}) približno su iste (2015 mcg/L odnosno 2221 mcg/L). Osim toga, diuretički učinak torasemida približno je isti ako se primjenjuje natašte i nakon jela. Stoga se ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može primjenjivati s hranom ili bez nje.

U pasa, vezanje za proteine plazme je > 98 %.

Velik dio doze (oko 60 %) izlučuje se urinom kao nepromijenjena izvorna tvar. Udio torasemida izlučenog u urinu približno je isti kod primjene natašte i nakon jela (61 % u odnosu na 59 %).

Dva metabolita (metabolit dealkilacije i hidroksilni metabolit) identificirani su u urinu. Izvorna tvar metabolizirana je jetrenim citokromom P450 obitelji 3A4 i 2E1 i u manjoj mjeri 2C9.

Nije primijećena akumulacija torasemida nakon ponavljanja oralne primjene jednom dnevno tijekom 10 dana, bez obzira na primijenjenu dozu (od 0,1 do 0,4 mg/kg) čak i ako je primijećena određena proporcionalnost iznad doze.