

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid 1 mg žvýkáci tablety pro psy (2.5-11.5 kg)
Isemid 2 mg žvýkáci tablety pro psy (> 11.5-23 kg)
Isemid 4 mg žvýkáci tablety pro psy (> 23-60 kg)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tableta obsahuje:

Léčivá látka:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidum
Isemid 2 mg	2 mg torasemidum
Isemid 4 mg	4 mg torasemidum

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tablety.

Hnědavé, oválné žvýkáci tablety s dělicí rýhou. Tablety lze rozdělit na dvě poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

K léčbě klinických příznaků souvisejících s městnavým srdečním selháním u psů včetně plicního edému.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě selhání ledvin.

Nepoužívat v případě dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze.

Nepoužívat souběžně s jinými kličkovými diuretiky.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Počáteční/udržovací dávka může být dočasně zvýšena, a to v případě kdy se plicní edém stává závažnějším, tj. při dosažení alveolárního edému (viz bod 4.9).

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

U psů s akutním plicním edémem, kteří vyžadují pohotovostní léčbu, se před zahájením perorální diuretické léčby musí zvážit použití injekčních léků.

Funkce ledvin (měření hladiny močoviny a kreatininu v krvi, také poměr bílkoviny a kreatininu (UPC) v moči), stav hydratace a stav elektrolytů v séru by měly být sledovány před léčbou a během léčby v naprosto pravidelných intervalech podle posouzení poměru terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem (viz bod 4.3 a 4.6 tohoto SPC). Po opakovaném podávání se diuretická odpověď na torasemid může v průběhu času zvýšit, zejména při dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den; proto by mělo být zváženo častější sledování.

Torasemid se má podávat obezřetně v případě diabetes mellitus. U diabetických zvířat se doporučuje monitorování glykémie před léčbou a během léčby. U psů s dříve existující nerovnováhou elektrolytů anebo vody, je třeba před zahájením léčby torasemidem tento stav upravit.

Jelikož torasemid zvyšuje žízeň, psi by měli mít volný přístup k vodě. V případě ztráty chuti k jídlu, zvracení, letargie nebo v případě úpravy léčby je třeba sledovat renální funkce (močovina v krvi a kreatinin, jakož i poměr bílkovin a kreatininu (UPC) v moči).

Klinické studie prokázaly účinnost Isemidu, pokud byl použit jako léčba první volby. Přejít z jiného kličkového diuretika na tento veterinární léčivý přípravek nebyl hodnocen a taková změna by měla být provedena pouze na základě posouzení terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla hodnocena u psů s hmotností nižší než 2,5 kg. U těchto zvířat se používá pouze podle posouzení prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Tablety jsou ochucené.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit zvýšené močení, žízeň, gastrointestinální poruchy, hypotenzi a dehydrataci při jeho požití. Jakékoliv částečně použité tablety se musí vrátit do blistrů a poté do původní krabičky, aby se zabránilo přístupu dětem.

V případě náhodného požití přípravku, zvláště u dětí, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat reakce z přecitlivělosti (alergické reakce) u osob, které jsou přecitlivělé na torasemid. Lidé se známou přecitlivělostí na torasemid a na sulfonamidy nebo na některou z pomocných látek by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Pokud se objeví příznaky alergické reakce, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte celé balení přípravku praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Klinické studie velmi často prokázaly renální insuficienci, zvýšení renálních parametrů krve, hemokoncentraci a změnu hladin elektrolytů (chlorid, sodík, draslík, fosfor, hořčík, vápník).

Často byly pozorovány klinické epizodické gastrointestinální příznaky, jako je zvracení a průjem, dehydratace, polyurie, polydipsie, inkontinence moči, anorexie, ztráta hmotnosti a letargie.

Další účinky, které jsou v souladu s farmakologickou účinností torasemidu, byli pozorované v preklinických studiích při podání doporučené dávky u zdravých psů, např. suchá sliznice ústní dutiny, reverzibilní zvýšení koncentrací glukózy a aldosteronu v séru, snížení hustoty moči a zvýšení pH moči.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(ny) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)

- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Laboratorní studie na potkanech a králících prokázaly fetotoxicitu v maternotoxických dávkách. Vzhledem k tomu, že bezpečnost přípravku nebyla stanovena u cílového druhu, používání přípravku se nedoporučuje v průběhu březosti, laktace a u plemenných zvířat.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Současné podávání kličkových diuretik a NSAID může mít za následek sníženou natriuretickou odpověď.

Souběžné použití s NSAID, aminoglykosidy nebo cefalosporiny může zvýšit riziko nefrotoxicity nebo ototoxicity těchto léčivých přípravků.

Torasemid může antagonizovat účinek perorálních hypoglykemických léků.

Torasemid může zvýšit riziko alergie na sulfonamidy.

V případě souběžného podávání s kortikosteroidy může vést ke zvýšené ztrátě draslíku.

V případě souběžného podávání s amfotericinem B může být pozorováno zvýšené riziko výskytu nefrotoxicity a zvýšení nerovnováhy elektrolytů.

V případě souběžného podávání torasemidu s digoxinem nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce; avšak hypokalémie může vyprovokovat digoxinem indukované arytmie.

Torasemid může snížit renální vylučování salicylátů, což vede ke zvýšenému riziku jejich toxicity.

Zvýšené obezřetnosti je třeba dbát při podávání torasemidu s jinými léčivy se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny. Jelikož vazba na proteiny usnadňuje renální sekreci torasemidu, snížení této vazby v důsledku vytěsnění jiným lékem může být příčinou rezistence na diuretika.

Souběžné podávání torasemidu s jinými látkami metabolizovanými skupinami 3A4 cytochromu P450 (např. enalapilem, buprenorfinem, doxycyklinem, cyklosporinem) a skupinami 2E1 (isofluranem, sevofluranem, theofylinem) může snížit jejich clearance ze systémového oběhu.

Účinek antihypertenzních veterinárních léčivých přípravků, zejména inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), může být zesílen při současném podávání s torasemidem.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání.

Doporučená počáteční/udržovací dávka je 0,13 až 0,25 mg torasemidu/kg živé hmotnosti/den, jednou denně.

V případě středně závažného nebo závažného plicního edému může být tato dávka v případě potřeby zvýšena až do maximální dávky 0,4 mg/kg živé hmotnosti/den jednou denně.

Dávky 0,26 mg/kg živé hmotnosti a vyšší by se měly podávat maximálně po dobu 5 dní. Po uplynutí tohoto období se má dávka snížit na udržovací dávku a pes má být následně vyšetřen veterinárním lékařem během příštích několika dní.

Následující tabulka zobrazuje schéma úpravy dávky v rámci doporučeného dávkového rozmezí od 0,13 do 0,4 mg/kg/den:

Pes Živá hmotnost (kg)	Počet a síla podávaných tablet Isemidu	
	Počáteční/udržovací dávka (0,13 – 0,25 mg/kg/den)	Dočasná vysoká dávka (0,26 – 0,40 mg/kg/den)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1 + ½
> 6 - 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 – 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11.5 - 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 - 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 - 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 - 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 - 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dávku je třeba upravit s ohledem na pohodu pacienta tak, aby nebyla narušená funkce ledvin a rovnováha elektrolytů. Když jsou příznaky městnavého srdečního selhání kontrolovány a pacient je stabilní, mělo by se pokračovat s nejnižší účinnou dávkou, pokud se vyžaduje dlouhodobá diuretická léčba s tímto veterinárním léčivým přípravkem.

Pokud pes tabletu spontánně nepřijme, lze ji podat s krmivem nebo přímo do tlamy.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

U zdravých psů, po podání 3násobku a 5násobku maximální dávky během 5 po sobě následujících dní, po nichž následovalo 177 denních podání 3násobku a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky na udržování, byly pozorovány, kromě účinků pozorovaných po podání doporučené dávky (viz bod 4.6), histopatologické změny v ledvinách (intersticiální zánět, dilatace renálních tubulů a subkapsulární cysty). Renální léze byly stále přítomny i po 28 dnech od ukončení léčby. Mikroskopické charakteristiky lézí naznačují, že dochází k reparaci. Tyto léze lze s největší pravděpodobností považovat za výsledek farmakodynamického účinku (diurézy) a nejsou spojeny s výskytem glomerulosklerózy nebo intersticiální fibrózy. Přechodné na dávce závislé poškození nadledvin, sestávající z minimální až střední reaktivní hypertrofie/hyperplazie, pravděpodobně související s vysokou tvorbou aldosteronu, bylo pozorováno u psů léčených až pětinasobnou nejvyšší terapeutickou doporučenou dávkou. Zjistilo se zvýšení koncentrace albuminu v séru. Změny EKG bez jakýchkoliv klinických příznaků (zvýšení vlny P anebo QT intervalu) byly pozorovány u některých zvířat po podání 5násobku nejvyšší doporučené dávky. Nelze vyloučit příčinnou souvislost u změn hodnot elektrolytů v plazmě.

Po podání 3 a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky u zdravých psů byl pozorován pokles chuti k jídlu, což v některých případech vedlo ke ztrátě hmotnosti.

V případě předávkování musí být léčba nastavena podle uvážení příslušného veterinárního lékaře na základě aktuálních klinických příznaků.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Není určeno pro potravinová zvířata

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Kardiovaskulární systém, kličková diuretika, sulfonamidy samotné.
ATC vet kód: QC03CA04

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Torasemid patří do pyridin-3-sulfonylmočoviny skupiny kličkových diuretik, označených také jako diuretika s vysokým dávkovacím stropem. Torasemid má chemickou strukturu odpovídající kličkovým diuretikům (jako furosemid) a blokátorům Cl^- kanálů.

Primárním místem působení torasemidu je tlustý segment vzestupného raménka Henleovy kličky, kde interaguje s kotransportérem $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ lokalizovaným v luminální membráně (na straně moči) a blokuje aktivní reabsorpci sodíku a chloridu. Proto diuretická aktivita torasemidu koreluje lépe s rychlostí vylučování torasemidu do moči než s koncentrací v krvi.

Vzhledem k tomu, že vzestupné raménko Henleovy kličky je nepropustné pro vodu, inhibice přesunu Na^+ a Cl^- z lumen do intersticiálního prostoru zvyšuje koncentraci iontů v lumen a vytváří hypertonické interstitium v dřeni. Následkem toho je inhibována reabsorpce vody ze sběrného kanálku a zvyšuje se objem vody v luminální strany.

Torasemid způsobuje významné na dávce závislé zvýšení průtoku moči a močovou exkreci sodíku a draslíku. Torasemid má účinnější a dlouhodobě účinnější diuretickou aktivitu než furosemid.

5.2 Farmakokinetické údaje

U psů po jednorázové intravenózní dávce 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla průměrná celková clearance 22,1 ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl 166 ml/kg a průměrný terminální poločas přibližně 6 hodin. Po perorálním podání 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla absolutní biologická dostupnost přibližně 99% na základě změn plazmatické koncentrace v čase a 93% na základě změn koncentrace v moči v daném čase.

Krmení významně zvýšilo $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemidu o 37% a mírně opozdilo $T_{\max}$, ale maximální koncentrace ($C_{\max}$) za podmínek nalačno nebo po nakrmení byly přibližně stejné (2015 $\mu\text{g/l}$ vs 2221 $\mu\text{g/l}$). Kromě toho je diuretický účinek torasemidu přibližně stejný v podmínkách nalačno nebo po nakrmení. V důsledku toho se přípravek může podávat spolu s jídlem nebo bez.

U psů dosahuje vazba na plazmatické bílkoviny > 98%.

Velká část dávky (přibližně 60%) se vylučuje močí jako nezměněná původní látka. Podíl torasemidu vylučovaného močí je přibližně stejný při podání nalačno nebo po nakrmení (61% oproti 59%).

V moči byly identifikovány dva metabolity (dealkylovaný a hydroxylovaný metabolit). Původní látka se v játrech metabolizuje následujícími skupinami cytochromu P450: 3A4 a 2E1 a v menší míře 2C9. Po opakovaném perorálním podávání po dobu 10 dnů bez ohledu na podanou dávku (v rozmezí od 0,1 do 0,4 mg/kg) nebyla pozorována žádná akumulace torasemidu, a to i v případě mírně vyšší dávky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon (K30)
Prášková příchut' vepřových jater
Stlačitelná sacharosa
Krospovidon (typ B)
Magnesium-stearát

6.2 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání.

Tablety uchovávejte mimo dosah zvířat, aby se předešlo jakémukoliv náhodnému požití.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Blistrové balení z polyamidu / hliníku / PVC, tepelně utěsněné hliníkovou fólií (každý blister obsahuje 10 tablet) a zabalené v kartonové krabičce.

Všechny síly jsou k dispozici v následujících velikostech balení:

Velikost balení obsahuje 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/18/232/001 – 006

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum registrace: 09/01/2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DEKLARACE HODNOT MRL**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE

Jméno a adresa výrobce (ů) biologicky účinné(ých) látky (láték)

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

Francie

Ceva Santé Animale

Boulevard de la Communication,

Zone autoroutière

53950 Louverne

Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uvedeno jméno a adresa výrobce odpovědného za uvolnění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE NEBO POUŽITÍ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

C. DEKLARACE HODNOT MRL

Není určeno pro potravinová zvířata.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Papírová krabička (30 tablet)****Papírová krabička (90 tablet)****1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Isemid 1 mg žvýkáci tablety pro psy (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg žvýkáci tablety pro psy (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg žvýkáci tablety pro psy (> 23-60 kg)

Torasemidum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá tableta obsahuje:

1 mg torasemidum

2 mg torasemidum

4 mg torasemidum

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tablety

4. VELIKOST BALENÍ

30 žvýkacích tablet

90 žvýkacích tablet

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi

6. INDIKACE**7. ZPŮSOB A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP { měsíc/rok }

11. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání.
Uchovávat mimo dosah zvířat.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Odpad likvidujte podle místních právních předpisů.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Lot:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH
Blistr

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid 1 mg žvýkáci tablety
Isemid 2 mg žvýkáci tablety
Isemid 4 mg žvýkáci tablety
Torasemidum



2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI



3. DATUM EXSPIRACE

EXP: {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

Isemid 1 mg žvýkací tablety pro psy (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg žvýkací tablety pro psy (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg žvýkací tablety pro psy (> 23-60 kg)

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francie

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

Francie

Ceva Santé Animale

Boulevard de la Communication,

Zone autoroutière

53950 Louverne

Francie

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid 1 mg žvýkací tablety pro psy (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg žvýkací tablety pro psy (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg žvýkací tablety pro psy (> 23-60 kg)

Torasemidum

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Každá tableta obsahuje:

Léčivá látka:

Isemid 1 mg 1 mg torasemidum

Isemid 2 mg 2 mg torasemidum

Isemid 4 mg 4 mg torasemidum

Tablety jsou hnědavé, oválné, žvýkací a lze rozdělit na dvě poloviny.

4. INDIKACE

K léčbě klinických příznaků spojených s městnavým srdečním selháním u psů včetně plicního edému.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případě selhání ledvin.

Nepoužívat v případě dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze.

Nepoužívat souběžně s jinými kličkovými diuretiky.

Nepoužívat v případě precitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Klinické studie velmi často prokázaly renální insuficienci, zvýšení renálních parametrů krve, hemokoncentraci a změnu hladin elektrolytů (chlorid, sodík, draslík, fosfor, hořčík, vápník).

Často byly pozorovány klinické epizodické gastrointestinální příznaky, jako je zvracení a průjem, dehydratace, polyurie, polydipsie, inkontinence moči, anorexie, ztráta hmotnosti a letargie.

Další účinky, které jsou v souladu s farmakologickou účinností torasemidu, byli pozorované v preklinických studiích při podání doporučené dávky u zdravých psů, např. suchá sliznice ústní dutiny, reverzibilní zvýšení koncentrací glukózy a aldosteronu v séru, snížení hustoty moči a zvýšení pH moči.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek(nky) se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, oznamte to, prosím, vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Psi.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání.

Doporučená počáteční/udržovací dávka je 0,13 až 0,25 mg torasemidu/kg živé hmotnosti/den, jednou denně.

V případě středně závažného nebo závažného plicního edému může být tato dávka v případě potřeby zvýšena až do maximální dávky 0,4 mg/kg živé hmotnosti/den jednou denně.

Dávky 0,26 mg/kg živé hmotnosti a vyšší by se měly podávat maximálně po dobu 5 dní. Po uplynutí tohoto období se má dávka snížit na udržovací dávku a pes má být následně vyšetřen veterinárním lékařem během příštích několika dní.

Následující tabulka zobrazuje schéma úpravy dávky v rámci doporučeného dávkového rozmezí od 0,13 do 0,4 mg/kg/den:

Pes Živá hmotnost (kg)	Počet a síla podávaných tablet Isemidu	
	Počáteční/udržovací dávka (0,13 – 0,25 mg/kg/den)	Dočasná vysoká dávka (0,26 – 0,40 mg/kg/den)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1 + ½
> 6 - 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 – 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11,5 - 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 - 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 - 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 - 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 - 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dávku je třeba upravit s ohledem na pohodu pacienta tak, aby nebyla narušena funkce ledvin a rovnováha elektrolytů. Když jsou příznaky městnavého srdečního selhání kontrolované a pacient je stabilní, pokračujte se s nejnižší účinnou dávkou, pokud se vyžaduje dlouhodobá diuretická léčba s tímto veterinárním lékem.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Pokud pes tabletu spontánně nepřijme, lze ji podat s krmivem nebo přímo do tlamy.

10. OCHRANNÁ (É) LHŮTA(Y)

Není určeno pro potravinová zvířata.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Nepoužívejte tento veterinární přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na papírové krabici nebo na blistru po EXP. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání. Tablety uchovávejte mimo dosah zvířat, aby se předešlo jakémukoli náhodnému požití.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh:

Počáteční/udržovací dávka může být dočasně zvýšena, a to v případě kdy se plicní edém stává závažnějším, tj. při dosažení alveolárního edému (viz "Dávkování pro každý druh, cestu (cesty) a způsob podání").

Zvláštní opatření pro použití u zvířat:

U psů s akutním plicním edémem, kteří vyžadují pohotovostní léčbu, se před zahájením perorální diuretické léčby musí zvážit použití injekčních léků.

Funkce ledvin (měření hladiny močoviny a kreatininu v krvi, také poměr bílkoviny a kreatininu (UPC) v moči), stav hydratace a stav elektrolytů v séru by měly být sledovány před léčbou a během léčby v naprosto pravidelných intervalech podle posouzení poměru terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem (viz část "Kontraindikace" a "Nežádoucí reakce"). Po opakovaném podávání se diuretická odpověď na torasemid může v průběhu času zvýšit, zejména při dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den; proto by mělo být zváženo častější sledování.

Torasemid se má podávat obezřetně v případě diabetes mellitus. U diabetických zvířat se doporučuje monitorování glykémie před léčbou a během léčby. U psů s dříve existující nerovnováhou elektrolytů anebo vody, je třeba před zahájením léčby torasemidem tento stav upravit.

Jelikož torasemid zvyšuje žízeň, psi by měli mít volný přístup k vodě.

V případě ztráty chuti k jídlu, zvracení, letargie nebo v případě úpravy léčby je třeba sledovat renální funkce (močovina v krvi a kreatinin, jakož i poměr bílkovin a kreatininu (UPC) v moči).

Klinické studie prokázaly účinnost Isemidu, pokud byl použit jako léčba první volby. Přejít z jiného kličkového diuretika na tento veterinární léčivý přípravek nebyl hodnocen a taková změna by měla být provedena pouze na základě posouzení terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla hodnocena u psů s hmotností nižší než 2,5 kg. U těchto zvířat se používá pouze podle posouzení prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Tablety jsou ochucené.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit zvýšené močení, žízeň, gastrointestinální poruchy, hypotenzi a dehydrataci při jeho požití. Jakékoliv částečně použité tablety se musí vrátit do blistrů a poté do původní krabičky, aby se zabránilo přístupu dětem.

V případě náhodného požití přípravku, zvláště u dětí, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat reakce z přecitlivělosti (alergické reakce) u osob, které jsou senzibilizované na torasemid. Lidé se známou přecitlivělostí na torasemid, na sulfonamidy nebo na některou z pomocných látek by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Pokud se objeví příznaky alergie, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte celé balení přípravku praktickému lékaři. Po použití si umyjte ruce.

Březost a laktace:

Laboratorní studie na potkanech a králících prokázaly fetotoxicitu v maternotoxických dávkách. Vzhledem k tomu, že bezpečnost přípravku nebyla stanovena u cílového druhu, používání přípravku se nedoporučuje v průběhu březosti, laktace a u plemenných zvířat.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Současné podávání kličkových diuretik a NSAID může mít za následek sníženou natriuretickou odpověď.

Souběžné použití s NSAID, aminoglykosidy nebo cefalosporiny může zvýšit riziko nefrotoxicity a ototoxicity těchto léčivých přípravků.

Torasemid může antagonizovat účinek perorálních hypoglykemických léků.

Torasemid může zvýšit riziko alergie na sulfonamidy.

V případě souběžného podávání s kortikosteroidy může vést ke zvýšené ztrátě draslíku.

V případě souběžného podávání s amfotericinem B může být pozorováno zvýšené riziko výskytu nefrotoxicity a zvýšení nerovnováhy elektrolytů.

V případě souběžného podávání torasemidu s digoxinem nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce; avšak hypokalémie může vyprovokovat digoxinem indukované arytmie.

Torasemid může snížit renální vylučování salicylátů, což vede ke zvýšenému riziku jejich toxicity.

Zvýšené obezřetnosti je třeba dbát při podávání torasemidu s jinými léčivy se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny. Jelikož vazba na proteiny usnadňuje renální sekreci torasemidu, snížení této vazby v důsledku vytěsnění jiným lékem může být příčinou rezistence na diuretika.

Souběžné podávání torasemidu s jinými látkami metabolizovanými skupinami 3A4 cytochromu P450 (např. enalaprilem, buprenorfinem, doxycyklinem, cyklosporinem) a skupinami 2E1 (isofluranem, sevofluranem, theofylinem) může snížit jejich clearance ze systémového oběhu.

Účinek antihypertenzních veterinárních léčivých přípravků, zejména inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), může být zesílen při současném podávání s torasemidem.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

U zdravých psů, po podání 3násobku a 5násobku maximální dávky během 5 po sobě následujících dní, po nichž následovalo 177 denních podání 3násobku a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky na udržování, byly pozorovány, kromě účinků pozorovaných po podání doporučené dávky (viz "Nežádoucí účinky") histopatologické změny v ledvinách (intersticiální zánět, dilatace renálních tubulů a subkapsulární cysty). Renální léze byly stále přítomny i po 28 dnech od ukončení léčby. Mikroskopické charakteristiky lézí naznačují, že dochází k reparaci. Tyto léze lze s největší pravděpodobností považovat za výsledek farmakodynamického účinku (diurézy) a nejsou spojeny s výskytem glomerulosklerózy nebo intersticiální fibrózy. Přechodné na dávce závislé poškození nadledvin, sestávající z minimální až střední reaktivní hypertrofie / hyperplazie, pravděpodobně související s vysokou tvorbou aldosteronu, bylo pozorováno u psů léčených až pětinasobnou nejvyšší terapeutickou doporučenou dávkou. Zjistilo se zvýšení koncentrace albuminu v séru. Změny EKG bez jakýchkoliv klinických příznaků (zvýšení vlny P a nebo QT intervalu) byly pozorovány u některých zvířat po podání 5násobku nejvyšší doporučené dávky. Nelze vyloučit příčinnou souvislost u změn hodnot elektrolytů v plazmě. Po podání 3 a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky u zdravých psů byl pozorován pokles chuti k jídlu, který v některých případech vedl ke ztrátě hmotnosti.

V případě předávkování musí být léčba nastavena podle uvážení příslušného veterinárního lékaře na základě aktuálních klinických příznaků.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DALŠÍ INFORMACE

Velikosti balení

Každý blistr obsahuje 10 tablet, a je zabalený v kartonové krabičce.

Všechny síly jsou k dispozici v baleních 30 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Farmakodynamické vlastnosti

Torasemid patří do pyridin-3-sulfonylmočovinové skupiny kličkových diuretik, označených také jako diuretika s vysokým dávkovacím stropem. Torasemid má chemickou strukturu odpovídající kličkovým diuretikům (jako furosemid) a blokátorům Cl^- kanálů.

Primárním místem působení torasemidu je tlustý segment vzestupného raménka Henleovy kličky, kde interaguje s kotransportérem $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ lokalizovaným v luminální membráně (na straně moči) a blokuje aktivní reabsorpci sodíku a chloridu. Proto diuretická aktivita torasemidu koreluje lépe s rychlostí vylučování torasemidu do moči než s koncentrací v krvi.

Vzhledem k tomu, že vzestupné raménko Henleovy kličky je nepropustné pro vodu, inhibice přesunu Na^+ a Cl^- z lumen do intersticiálního prostoru zvyšuje koncentraci iontů v lumen a vytváří hypertonické interstitium v dřeni. Následkem toho je inhibována reabsorpce vody ze sběrného kanálku a zvyšuje se objem vody z luminální strany.

Torasemid způsobuje významné na dávce závislé zvýšení průtoku moči a močovou exkreci sodíku a draslíku. Torasemid má účinnější a dlouhodobě účinnější diuretickou aktivitu než furosemid.

Farmakokinetické údaje

U psů po jednorázové intravenózní dávce 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla průměrná celková clearance 22,1 ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl 166 ml/kg a průměrný terminální poločas přibližně 6 hodin. Po perorálním podání 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla absolutní biologická dostupnost přibližně 99% na základě změn plazmatické koncentrace v čase a 93% na základě změn koncentrace v moči v daném čase.

Krmení významně zvýšilo $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemidu o 37% a mírně zpozdílo $T_{\max}$, ale maximální koncentrace ($C_{\max}$) za podmínek nalačno nebo po nakrmení byly přibližně stejné (2015 $\mu\text{g/l}$ vs 2221 $\mu\text{g/l}$). Kromě toho je diuretický účinek torasemidu přibližně stejný v podmínkách nalačno nebo po nakrmení. V důsledku toho se přípravek může podávat spolu s jídlem nebo bez.

U psů dosahuje vazba na plazmatické bílkoviny > 98%.

Velká část dávky (přibližně 60%) se vylučuje močí jako nezměněná původní látka. Podíl torasemidu vylučovaného močí je přibližně stejný při podání nalačno nebo po nakrmení (61% oproti 59%).

V moči byly identifikovány dva metabolity (dealkylovaný a hydroxylovaný metabolit). Původní látka se v játrech metabolizuje následujícími skupinami cytochromu P450: 3A4 a 2E1 a v menší míře 2C9. Po opakovaném perorálním podávání po dobu 10 dnů bez ohledu na podanou dávku (v rozmezí od 0,1 do 0,4 mg/kg) nebyla pozorována žádná akumulace torasemidu, i v případě mírně vyšší dávky.