

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancja czynna:

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Torasemid 4 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K30)
Aromat sproszkowanej wątroby wieprzowej
Zagęszczony cukier
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

Podłużna, brązowa tabletki z linią podziału do rozgryzania i żucia.

Tabletkę do rozgryzania i żucia można podzielić na pół.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie objawów klinicznych związanych z zastoinową niewydolnością serca u psów, włączając obrzęk płuc.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku niewydolności nerek.

Nie stosować w przypadku odwodnienia, hipowolemii lub niedociśnienia.

Nie stosować jednocześnie z innymi diuretykami pętlowymi.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Dawka początkowa/podtrzymująca może być tymczasowo zwiększona, w przypadku nasilenia obrzęku płuc, tj. gdy dochodzi do etapu przesiąkania płynu do pęcherzyków płucnych (patrz punkt 3.9).

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:
U psów z ostrym obrzękiem płuc, wymagającym natychmiastowego leczenia, należy najpierw rozważyć zastosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych w iniekcji, zanim rozpocznie się doustną terapię diuretykami.

Czynność nerek (pomiar stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC), stan nawodnienia i poziom elektrolitów w surowicy powinny być monitorowane przed i w czasie leczenia w bardzo regularnych odstępach czasu, zgodnie z oceną stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzaną przez lekarza weterynarii (patrz punkt 3.3 i 3.6 ChPLW). Diuretyczny efekt działania torasemidu może zwiększać się w miarę upływu czasu ze względu na podawanie kolejnych dawek, szczególnie gdy są one większe niż 0,2 mg/kg/dzień; z tego względu należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjenta.

Torasemid należy stosować z ostrożnością w przypadku występowania cukrzycy. U zwierząt chorych na cukrzycę zaleca się monitorowanie glikemii przed rozpoczęciem i w czasie leczenia. Przed rozpoczęciem podawania torasemidu u psów, należy skorygować istniejące zaburzenia równowagi elektrolitowej i/lub wodnej, jeśli występują.

Psy powinny mieć swobodny dostęp do świeżej wody, gdyż torasemid zwiększa pragnienie. W przypadku utraty apetytu i/lub wymiotów i/lub letargu lub w przypadku dostosowywania leczenia, należy ocenić czynność nerek (stężenie mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC)).

W badaniach klinicznych terenowych skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego została wykazana, gdy był stosowany jako lek pierwszego rzutu. Nie oceniano zastąpienia alternatywnej terapii diuretykami pętlowymi przez ten weterynaryjny produkt leczniczy i taka zmiana powinna być wprowadzana wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.

Bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego nie zostały ocenione dla psów o masie ciała poniżej 2,5 kg. W przypadku tych zwierząt stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści/ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.

Tabletki do rozgryzania i żucia są smakowe.

Tabletki do rozgryzania i żucia należy przechowywać poza zasięgiem zwierząt, aby uniknąć przypadkowego połknięcia.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

W przypadku spożycia weterynaryjny produkt leczniczy może powodować zwiększone wydalanie moczu, zwiększać pragnienie i/lub powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i/lub hipotensję i/lub odwodnienie. Wszelkie częściowo zużyte tabletki należy włożyć z powrotem do blistra oraz do oryginalnego pudełka, aby uniemożliwić dostęp do nich dzieciom. Po przypadkowym połknięciu, szczególnie przez dziecko, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Weterynaryjny produkt leczniczy może powodować reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u osób uczulonych na torasemid. Osoby o znanej nadwrażliwości na torasemid, sulfonamidy lub na dowolną substancję pomocniczą, powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. W

przypadku wystąpienia objawów alergii, należy natychmiastowo zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Po podaniu umyć ręce.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Niewydolność nerek Wzrost parametrów nerkowych Zaburzenia elektrolitowe ¹ Hemokoncetracja.
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):	Zaburzenia układu pokarmowego ² (np. wymioty, biegunka) Poliuria, nietrzymanie moczu Brak apetytu, odwodnienie, utrata masy ciała, letarg, Polidypsja
Częstotliwość nieokreślona (Brak możliwości oszacowania na podstawie dostępnych danych)	Suchość błony śluzowej jamy ustnej ³ , zasadowość moczu ³ , Zmniejszenie stężenia moczu ³ , wzrost stężenia glukozy i aldosteronu w surowicy ³ (odwracalny)

¹Zmiany w poziomie chlorku, sodu, potasu, fosforu, magnezu i wapnia.

²Objawy te mają charakter epizodyczny.

³Efekty zgodne z działaniem farmakologicznym torasemidu, obserwowane u zdrowych psów po podaniu zalecanej dawki.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się w punkcie 16 ulotki informacyjnej.

3.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego nie zostało określone podczas ciąży i laktacji u psów. Nie zaleca się stosowania w okresie ciąży, laktacji i u zwierząt hodowlanych.

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach wykazały działanie fetotoksyczne po podaniu dawek szkodliwych dla samicy.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie z diuretykami pętlowymi i NLPZ może zmniejszać działanie natriuretyczne.

Jednoczesne stosowanie z NLPZ, aminoglikozydami lub cefalosporynami może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności i/lub ototoksyczności tych weterynaryjnych produktów leczniczych.

Torasemid może antagonizować działanie doustnych środków hipoglikemizujących.

Torasemid może zwiększać ryzyko alergii na sulfonamidy.

W przypadku równoczesnego podawania z kortykosteroidami może dojść do nasilenia objawów utraty potasu.

W przypadku równoczesnego podawania z amfoterycyną B obserwować można zwiększony potencjał nefrotoksyczności oraz nasilenie zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Nie notowano żadnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu torasemidu z digoksyną; jednak hipokaliemia może potęgować arytmie wywołane digoksyną.

Torasemid może redukować wydalanie salicylanów przez nerki, prowadząc do zwiększonego ryzyka toksyczności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania torasemidu z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza. Ponieważ wiązanie z białkami ułatwia wydalanie torasemidu przez nerki, zmniejszenie wiązania z powodu wyparcia przez inny lek może być przyczyną oporności diuretycznej.

Jednoczesne stosowanie torasemidu z innymi substancjami metabolizowanymi przez cytochrom P450, rodzinę 3A4 (np. enalapryl, buprenorfina, doksycyklina, cyklosporyna) i 2E1 (izofluran, sewofluran, teofilina) może zmniejszać ich klirens z krążenia ogólnoustrojowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowych weterynaryjnych produktów leczniczych, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z torasemidem.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie doustne

Zalecana dawka początkowa/podtrzymująca wynosi od 0,13 do 0,25 mg torasemidu/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego obrzęku płuc, dawkę tę można w razie potrzeby zwiększyć do maksymalnej dawki 0,4 mg/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

Dawki 0,26 mg/kg i wyższe należy podawać przez maksymalnie 5 dni. Po tym okresie dawkę należy zredukować do dawki podtrzymującej, a pies powinien zostać oceniony przez lekarza weterynarii w ciągu kilku dni.

Poniższa tabela przedstawia schemat regulacji dawki zgodnie z zalecanym zakresem dawek od 0,13 do 0,4 mg/kg/dobę:

Masa ciała psa (kg)	Ilość i moc tabletek Isemidu do rozgryzania i zucia do podania	
	Dawka początkowa/podtrzymująca (0,13 do 0,25 mg/kg/dobę)	Tymczasowa wysoka dawka (0,26 do 0,40 mg/kg/dobę)
	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

Dawkę należy dostosować tak, by utrzymać komfort pacjenta, zwracając uwagę na czynność nerek i poziom elektrolitów. Gdy tylko objawy zastoinowej niewydolności serca zostaną opanowane i pacjent będzie stabilny, leczenie należy kontynuować podając najmniejszą skuteczną dawkę, o ile wymagane jest długotrwałe leczenie diuretyczne tym weterynaryjnym produktem leczniczym.

Jeśli tabletki do rozgryzania i żucia nie zostaną spontanicznie spożyte przez psa, można je podać z pokarmem lub bezpośrednio do jamy ustnej.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki w stosownych przypadkach)

Po podaniu zdrowym psom przez 5 kolejnych dni dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od dawki maksymalnej, a następnie podawaniu raz dziennie dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od najwyższej zalecanej dawki podtrzymującej przez 177 dni, oprócz efektów obserwowanych po podaniu weterynaryjnego produktu leczniczego w dawce zalecanej (patrz punkt 4.6) notowano także zmiany histopatologiczne w nerkach (śródmiaższowe zapalenie, rozszerzenie kanalików nerkowych i torbiele podtorebkowe). Zmiany w nerkach były nadal obecne po 28 dniach od zakończenia leczenia. Mikroskopowa charakterystyka zmian sugerowała trwający proces naprawczy. Zmiany te najprawdopodobniej można uważać za skutek działania farmakodynamicznego (diurezy). Nie wiązały się one ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych czy zwłóknieniem śródmiaższowym. U psów leczonych dawką do 5 razy większą od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej, obserwowano związane z podaną dawką, przejściowe zmiany w nadnerczach, obejmujące reaktywną hipertrofię/hiperplazję w stopniu minimalnym do średniego, przypuszczalnie związane z wysoką produkcją aldosteronu. Obserwowano wzrost stężenia albuminy w surowicy. U niektórych zwierząt po podaniu dawki 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej obserwowano zmiany w EKG bez jakichkolwiek objawów klinicznych (zwiększenie częstości załamków P i/lub odstępu QT). Jako przyczyny nie można wykluczyć zmian ilości elektrolitów w osoczu.

Po podaniu dawki 3 i 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej u zdrowych psów obserwowano zmniejszenie apetytu, co w niektórych przypadkach doprowadziło do spadku masy ciała.

W przypadku przedawkowania leczenie zależy od decyzji lekarza weterynarii, podjętej w oparciu o występujące objawy.

3.11. Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Nie dotyczy.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE

4.1 Kod ATC vet: QC03CA04

4.2 Dane farmakodynamiczne

Torasemid należy do diuretyków pętlowych z klasy pirydylo-3-sulfonylomocznika, zwanych również diuretykami o silnym działaniu. Torasemid ma strukturę chemiczną pomiędzy diuretykami pętlowymi (takimi jak furosemid) a blokerami kanału Cl⁻.

Głównym miejscem działania torasemidu jest grube ramię wstępujące pętli Henlego, gdzie oddziałuje on z kotransporterami Na⁺-K⁺-2Cl⁻, zlokalizowanymi w błonie podstawnej (od strony moczu) i blokuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu i chlorku. Z tego powodu działanie moczopędne torasemidu koreluje lepiej ze stopniem wydalania torasemidu z moczem niż z jego stężeniem we krwi. Ponieważ ramię wstępujące pętli Henlego jest nieprzepuszczalne dla wody, zahamowanie przechodzenia Na⁺ i Cl⁻ ze światła do przestrzeni śródmiaższowej zwiększa stężenie jonów w świetle i

wytwarza hipertoniczne interstitium w rdzeniu nerki. W konsekwencji hamowane jest wchłanianie zwrotne wody z przewodu zbiorczego, a objętość wody po stronie światła ulega zwiększeniu. Torasemid powoduje znaczące, zależne od dawki, zwiększenie przepływu moczu i wydalanie sodu i potasu z moczem. Torasemid ma silniejsze, dłużej trwające działanie moczopędne niż furosemid.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U psów po jednokrotnym podaniu dożylnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, średni klirens całkowity wynosił 22,1 ml/h/kg, przy średniej objętości dystrybucji wynoszącej 166 ml/kg i średnim końcowym okresie półtrwania wynoszącym około 6 godzin. Po podaniu doustnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała całkowita biodostępność wynosiła około 99% w oparciu o dane dotyczące stężenia w osoczu w funkcji czasu oraz 93% w oparciu o dane dotyczące stężenia w moczu w funkcji czasu.

Karmienie znacząco zwiększało $AUC_{0-\infty}$ torasemidu o 37% i nieznacznie opóźniało T_{max} , ale w warunkach na czczo i po karmieniu stężenia maksymalne (C_{max}) są w przybliżeniu takie same (odpowiednio 2015 $\mu\text{g/l}$ w porównaniu do 2221 $\mu\text{g/l}$). Ponadto działanie moczopędne torasemidu jest prawie takie samo w przypadku podania na czczo i po karmieniu. W związku z tym weterynaryjny produkt leczniczy można podawać z jedzeniem lub bez.

U psów wiązanie z białkami osocza wynosi $> 98\%$.

Duża część dawki (około 60%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej substancji macierzystej. Odsetek torasemidu wydalanego z moczem jest w przybliżeniu taki sam w przypadku podawania na czczo i po karmieniu (odpowiednio 61% w porównaniu do 59%).

W moczu zidentyfikowano dwa metabolity (metabolit dealkilowany i hydroksylowany). Substancja macierzysta jest metabolizowana przez rodziny 3A4 i 2E1 wątrobowego cytochromu P450, a w mniejszym stopniu przez 2C9.

Po wielokrotnym podawaniu doustnym torasemidu raz dziennie przez 10 dni, niezależnie od podawanej dawki (w zakresie od 0,1 do 0,4 mg/kg) nie obserwowano akumulacji, nawet jeśli zaobserwowano nieznaczną proporcjonalność w stosunku do dawki.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 4 lata

5.3 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blister z poliamidu/aluminium/PVC, zgrzewany z folią aluminiową.

Wielkości opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 30 lub 90 tabletek do rozgryzania i żucia.

Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego weterynaryjnego produktu leczniczego lub pochodzących z niego odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ceva Santé Animale

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9/01/2019

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD/MM/RRRR}

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEKS II

INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Brak

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe (30 tabletek)

Pudełko tekturowe (90 tabletek)

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek do rozgryzania i żucia

90 tabletek do rozgryzania i żucia

4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

5. WSKAZANIA LECZNICZE

6. DROGA PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

Podanie doustne

7. OKRES(-Y) KARENCJI

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp {miesiąc/rok}

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu.

Przechowywać w miejscu niedostępnym dla zwierząt.

10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" O

Wyłącznie dla zwierząt

12. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ceva Santé Animale



14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/18/232/001 (30 tabletek 1 mg)

EU/2/18/232/002 (90 tabletek 1 mg)

EU/2/18/232/003 (30 tabletek 2 mg)

EU/2/18/232/004 (90 tabletek 2 mg)

EU/2/18/232/005 (30 tabletek 4 mg)

EU/2/18/232/006 (90 tabletek 4 mg)

17. NUMER SERII

Lot {numer}

**MINIMALNA ILOŚĆ INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Blister

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Isemid 1 mg



2. SKŁAD ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. NUMER SERII

Lot {numer}

4. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

2. Skład

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancja czynna:

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Torasemid 4 mg

Tabletki do rozgryzania i żucia są brązowe, podłużne i można je podzielić na połowy.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Psy.

4. Wskazania lecznicze

Leczenie objawów klinicznych związanych z zastoinową niewydolnością serca u psów, włączając obrzęk płuc.

5. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku niewydolności nerek.

Nie stosować w przypadku odwodnienia, hipowolemii lub niedociśnienia.

Nie stosować jednocześnie z innymi diuretykami pętlowymi.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia:

Dawka początkowa/podtrzymująca może być tymczasowo zwiększona, w przypadku nasilenia obrzęku płuc, tj. gdy dochodzi do etapu przesiąkania płynu do pęcherzyków płucnych (patrz punkt „Dawkowanie dla każdego gatunku, droga i sposób podania”).

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

U psów z ostrym obrzękiem płuc, wymagającym natychmiastowego leczenia, należy najpierw rozważyć zastosowanie weterynaryjnych produktów leczniczych w iniekcji, zanim rozpocznie się doustną terapię diuretykami.

Czynność nerek (pomiar stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC), stan nawodnienia i poziom elektrolitów w surowicy powinny być monitorowane przed i w czasie leczenia w bardzo regularnych odstępach czasu, zgodnie z oceną stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzaną przez lekarza weterynarii (patrz punkt „Przeciwwskazania” i „Działania niepożądane”). Diuretyczny efekt działania torasemidu może zwiększać się w miarę upływu czasu ze względu na podawanie kolejnych dawek, szczególnie gdy są one większe niż 0,2 mg/kg/dzień; z tego względu należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjenta.

Torasemid należy stosować z ostrożnością w przypadku występowania cukrzycy. U zwierząt chorych na cukrzycę zaleca się monitorowanie glikemii przed rozpoczęciem i w czasie leczenia. Przed rozpoczęciem podawania torasemidu u psów, należy skorygować istniejące zaburzenia równowagi elektrolitowej i/lub wodnej, jeśli występują.

Psy powinny mieć swobodny dostęp do świeżej wody, gdyż torasemid zwiększa pragnienie. W przypadku utraty apetytu i/lub wymiotów i/lub letargu lub w przypadku dostosowywania leczenia, należy ocenić czynność nerek (stężenie mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC)).

W badaniach klinicznych terenowych skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego została wykazana, gdy był stosowany jako lek pierwszego rzutu. Nie oceniano zastąpienia alternatywnej terapii diuretykami pętlowymi przez ten weterynaryjny produkt leczniczy i taka zmiana powinna być wprowadzana wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.

Bezpieczeństwo i skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego nie zostały ocenione dla psów o masie ciała poniżej 2,5 kg. W przypadku tych zwierząt stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści/ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.

Tabletki rozgryzania i żucia są smakowe.

Tabletki do rozgryzania i żucia należy przechowywać poza zasięgiem zwierząt, aby uniknąć przypadkowego połknięcia.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

W przypadku spożycia weterynaryjny produkt leczniczy może powodować zwiększone wydalanie moczu, zwiększać pragnienie i/lub powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i/lub hipotensję i/lub odwodnienie. Wszelkie częściowo zużyte tabletki należy włożyć z powrotem do blistra oraz do oryginalnego pudełka, aby uniemożliwić dostęp do nich dzieciom. Po przypadkowym połknięciu, szczególnie przez dziecko, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Weterynaryjny produkt leczniczy może powodować reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u osób uczulonych na torasemid. Osoby o znanej nadwrażliwości na torasemid, sulfonamidy lub na dowolną substancję pomocniczą, powinny unikać kontaktu z weterynaryjnym produktem leczniczym. W przypadku wystąpienia objawów alergii, należy natychmiastowo zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub etykietę.

Po podaniu umyć ręce.

Ciąża i laktacja:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego nie zostało określone podczas ciąży i laktacji u psów, nie zaleca się stosowania produktu w okresie ciąży, laktacji i u zwierząt hodowlanych. Badania laboratoryjne na szczurach i królikach wykazały działanie fetotoksyczne po podaniu dawek szkodliwych dla samicy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Równoczesne podawanie z diuretykami pętlowymi i NLPZ może zmniejszać działanie natriuretyczne. Jednoczesne stosowanie z NLPZ, aminoglikozydami lub cefalosporynami może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności i/lub ototoksyczności tych produktów leczniczych.

Torasemid może antagonizować działanie doustnych środków hipoglikemizujących.

Torasemid może zwiększać ryzyko alergii na sulfonamidy.

W przypadku równoczesnego podawania z kortykosteroidami może dojść do nasilenia objawów utraty potasu.

W przypadku równoczesnego podawania z amfoterycyną B obserwować można zwiększony potencjał nefrotoksyczności oraz nasilenie zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Nie notowano żadnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu torasemidu z digoksyną; jednak hipokaliemia może potęgować arytmie wywołane digoksyną.

Torasemid może redukować wydalanie salicylanów przez nerki, prowadząc do zwiększonego ryzyka toksyczności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania torasemidu z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza. Ponieważ wiązanie z białkami ułatwia wydalanie torasemidu przez nerki, zmniejszenie wiązania z powodu wyparcia przez inny lek może być przyczyną oporności diuretycznej. Jednoczesne stosowanie torasemidu z innymi substancjami metabolizowanymi przez cytochrom P450, rodzinę 3A4 (np. enalapryl, buprenorfina, doksycyklina, cyklosporyna) i 2E1 (izofluran, sewofluran, teofilina) może zmniejszać ich klirens z krążenia ogólnoustrojowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowych weterynaryjnych produktów leczniczych, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z torasemidem.

Przedawkowanie:

Po podaniu zdrowym psom przez 5 kolejnych dni dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od dawki maksymalnej, a następnie podawaniu raz dziennie dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od najwyższej zalecanej dawki podtrzymującej przez 177 dni, oprócz efektów obserwowanych po podaniu produktu w dawce zalecanej (patrz punkt „Zdarzenia niepożądane”) notowano także zmiany histopatologiczne w nerkach (śródmiaższowe zapalenie, rozszerzenie kanalików nerkowych i torbiele podtorebkowe). Zmiany w nerkach były nadal obecne po 28 dniach od zakończenia leczenia.

Mikroskopowa charakterystyka zmian sugerowała trwający proces naprawczy. Zmiany te najprawdopodobniej można uważać za skutek działania farmakodynamicznego (diurezy). Nie wiązały się one ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych czy zwłóknieniem śródmiaższowym. U psów leczonych dawką do 5 razy większą od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej, obserwowano związane z podaną dawką, przejściowe zmiany w nadnerczach, obejmujące reaktywną hipertrofię/hiperplazję w stopniu minimalnym do średniego, przypuszczalnie związane z wysoką produkcją aldosteronu. Obserwowano wzrost stężenia albuminy w surowicy. U niektórych zwierząt po podaniu dawki 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej obserwowano zmiany w EKG bez jakichkolwiek objawów klinicznych (zwiększenie częstości załamek P i/lub odstępu QT). Jako przyczyny nie można wykluczyć zmian ilości elektrolitów w osoczu.

Po podaniu dawki 3 i 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej u zdrowych psów obserwowano zmniejszenie apetytu, co w niektórych przypadkach doprowadziło do spadku masy ciała.

W przypadku przedawkowania leczenie zależy od decyzji lekarza weterynarii, podjętej w oparciu o występujące objawy.

7. Zdarzenia niepożądane

Psy:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):
Niewydolność nerek, Wzrost parametrów nerkowych, Zaburzenia elektrolitowe ¹ , Hemokoncentracja.
Często (1 do 10 zwierząt/100 leczonych zwierząt):
Zaburzenia układu pokarmowego ² (np. wymioty, biegunka), Poliuria, nietrzymanie moczu, Brak apetytu, odwodnienie, utrata masy ciała, letarg, Polidypsja
Częstotliwość nieokreślona (Brak możliwości oszacowania na podstawie dostępnych danych)

Suchość błony śluzowej jamy ustnej³, zasadowość moczu³, Zmniejszenie stężenia moczu³, wzrost stężenia glukozy i aldosteronu w surowicy³ (odwracalny)

¹Zmiany w poziomie chlorku, sodu, potasu, fosforu, magnezu i wapnia.

²Objawy te mają charakter epizodyczny.

³ Efekty zgodne z działaniem farmakologicznym torasemidu, obserwowane u zdrowych psów po podaniu zalecanej dawki.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania:

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Podanie doustne

Zalecana dawka początkowa/podtrzymująca wynosi od 0,13 do 0,25 mg torasemidu/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego obrzęku płuc, dawkę tę można w razie potrzeby zwiększyć do maksymalnej dawki 0,4 mg/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

Dawki 0,26 mg/kg i wyższe należy podawać przez maksymalnie 5 dni. Po tym okresie dawkę należy zredukować do dawki podtrzymującej, a pies powinien zostać oceniony przez lekarza weterynarii w ciągu kilku dni.

Poniższa tabela przedstawia schemat regulacji dawki zgodnie z zalecanym zakresem dawek od 0,13 do 0,4 mg/kg/dobę:

Masa ciała psa (kg)	Ilość i moc tabletek Isemidu do podania	
	Dawka początkowa/podtrzymująca (0,13 do 0,25 mg/kg/dobę)	Tymczasowa wysoka dawka (0,26 do 0,40 mg/kg/dobę)
	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

Dawkę należy dostosować tak, by utrzymać komfort pacjenta, zwracając uwagę na czynność nerek i poziom elektrolitów. Gdy tylko objawy zastoinowej niewydolności serca zostaną opanowane i pacjent będzie stabilny, leczenie należy kontynuować podając najmniejszą skuteczną dawkę, o ile wymagane jest długotrwałe leczenie diuretycznym tym weterynaryjnym produktem leczniczym.

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Jeśli tabletki do rozgryzania i żucia nie zostaną spontanicznie spożyte przez psa, można je podać z pokarmem lub bezpośrednio do jamy ustnej.

10. Okresy karencji

Nie dotyczy.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na pudełku lub blistrze po oznaczeniu Exp. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu.

12. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii lub farmaceutę.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości

EU/2/18/232/001-006

Wielkości opakowań:

Tekturowe pudełko zawierające 30 lub 90 tabletek.

Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń zdarzeń niepożądanych:

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francja

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

17. Inne informacje

Dane farmakodynamiczne

Torasemid należy do diuretyków pętlowych z klasy pirydylo-3-sulfonylomocznika, zwanych również diuretykami o silnym działaniu. Torasemid ma strukturę chemiczną pomiędzy diuretykami pętlowymi (takimi jak furosemid) a blokerami kanału Cl^- .

Głównym miejscem działania torasemidu jest grube ramię wstępujące pętli Henlego, gdzie oddziałuje on z kotransporterami $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, zlokalizowanymi w błonie podstawnej (od strony moczu) i blokuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu i chlorku. Z tego powodu działanie moczopędne torasemidu koreluje lepiej ze stopniem wydalania torasemidu z moczem niż z jego stężeniem we krwi.

Ponieważ ramię wstępujące pętli Henlego jest nieprzepuszczalne dla wody, zahamowanie przechodzenia Na^+ i Cl^- ze światła do przestrzeni śródmiąższowej zwiększa stężenie jonów w świetle i wytwarza hipertoniczne interstitium w rdzeniu nerki. W konsekwencji hamowane jest wchłanianie zwrotne wody z przewodu zbiorczego, a objętość wody po stronie światła ulega zwiększeniu.

Torasemid powoduje znaczące, zależne od dawki, zwiększenie przepływu moczu i wydalanie sodu i potasu z moczem. Torasemid ma silniejsze, dłużej trwające działanie moczopędne niż furosemid.

Dane farmakokinetyczne

U psów po jednokrotnym podaniu dożylnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, średni klirens całkowity wynosił 22,1 ml/h/kg, przy średniej objętości dystrybucji wynoszącej 166 ml/kg i średnim końcowym okresie półtrwania wynoszącym około 6 godzin. Po podaniu doustnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała całkowita biodostępność wynosiła około 99% w oparciu o dane dotyczące stężenia w osoczu w funkcji czasu oraz 93% w oparciu o dane dotyczące stężenia w moczu w funkcji czasu.

Karmienie znacząco zwiększało $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemidu o 37% i nieznacznie opóźniało T_{max} , ale w warunkach na czczo i po karmieniu stężenia maksymalne (C_{max}) są w przybliżeniu takie same (odpowiednio 2015 $\mu\text{g/l}$ w porównaniu do 2221 $\mu\text{g/l}$). Ponadto działanie moczopędne torasemidu jest w prawie takie samo w przypadku podania na czczo i po karmieniu. W związku z tym weterynaryjny produkt leczniczy można podawać z jedzeniem lub bez.

U psów wiązanie z białkami osocza wynosi > 98%.

Duża część dawki (około 60%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej substancji macierzystej. Odsetek torasemidu wydalanego z moczem jest w przybliżeniu taki sam w przypadku podawania na czczo i po karmieniu (odpowiednio 61% w porównaniu do 59%).

W moczu zidentyfikowano dwa metabolity (metabolit dealkilowany i hydroksylowany). Substancja macierzysta jest metabolizowana przez rodziny 3A4 i 2E1 wątrobowego cytochromu P450, a w mniejszym stopniu przez 2C9.

Po wielokrotnym podawaniu doustnym torasemidu raz dziennie przez 10 dni, niezależnie od podawanej dawki (w zakresie od 0,1 do 0,4 mg/kg) nie obserwowano akumulacji, nawet jeśli zaobserwowano nieznaczną proporcjonalność w stosunku do dawki.