

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene:

Principio attivo:

Isemid 1 mg	1 mg di torasemide
Isemid 2 mg	2 mg di torasemide
Isemid 4 mg	4 mg di torasemide

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Comprese oblunghe marroni incise. La compressa può essere divisa a metà.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Cani.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

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

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di insufficienza renale.

Non usare in casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione.

Non usare in concomitanza con altri diuretici dell'ansa.

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

La dose iniziale/di mantenimento può essere temporaneamente aumentata allorché l'edema polmonare diventi più grave, cioè quando raggiunge lo stato di edema alveolare (vedasi paragrafo 4.9).

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

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

La funzione renale (misurazione dell'urea ematica e della creatinina così come il rapporto proteine urinarie: creatinina (UPC)), lo stato di idratazione e quello degli elettroliti sierici dovrebbero essere

monitorati prima e durante il trattamento, ad intervalli molto regolari, in base alla valutazione rischio/beneficio da parte del medico veterinario responsabile (vedasi paragrafi 4.3 e 4.6 del RCP). La risposta diuretica alla torasemide potrebbe incrementare nel tempo a seguito di somministrazioni ripetute, in particolare a dosi superiori a 0,2 mg/kg/giorno; pertanto, deve essere preso in considerazione il monitoraggio più frequente.

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

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

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

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

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

Le compresse sono aromatizzate.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

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

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

Lavare le mani dopo l'uso.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In uno studio clinico di campo, sono stati osservati molto comunemente insufficienza renale, un aumento dei parametri ematici renali, emocoagulazione e alterazioni dei livelli degli elettroliti (cloro, sodio, potassio, fosforo, magnesio, calcio).

Sono stati osservati comunemente i seguenti segni clinici: segni gastrointestinali episodici come vomito e diarrea, disidratazione, poliuria, polidipsia, incontinenza, anoressia, perdita di peso e letargia.

Sono stati osservati altri effetti correlati all'attività farmacologica della torasemide in studi preclinici su cani sani alla dose consigliata, cioè secchezza delle mucose della cavità orale, aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di glucosio e aldosterone, diminuzione del peso specifico delle urine e aumento del pH urinario.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato fetotossicità a dosi maternotossiche. Poiché non è stata stabilita la sicurezza del prodotto nelle specie di destinazione, l'uso del medicinale veterinario non è consigliato durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

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

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

La torasemide può antagonizzare l'azione degli ipoglicemizzanti orali.

La torasemide può aumentare il rischio di allergia alle sulfonamidi.

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

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

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

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

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

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

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

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso orale.

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

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

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

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

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

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

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

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Dopo somministrazione a cani sani di 3 e 5 volte il dosaggio massimo per 5 giorni consecutivi seguita da 177 somministrazioni giornaliere di 3 e 5 volte il dosaggio massimo terapeutico consigliato per il mantenimento sono stati osservati cambiamenti istopatologici dei reni (infiammazione interstiziale, dilatazione dei tubuli renali e delle cisti sottocapsulari) in aggiunta alle reazioni osservate dopo la somministrazione della dose consigliata (vedasi paragrafo 4.6). Le lesioni renali erano ancora presenti 28 giorni dopo la fine del trattamento. Le caratteristiche microscopiche delle lesioni suggeriscono un processo riparativo in corso. Queste lesioni possono essere considerate più probabilmente come un risultato dell'effetto farmacodinamico (diuresi) e non sono state associate ad evidenza di glomerulosclerosi o fibrosi interstiziale. Sono state osservate temporanee alterazioni della risposta al dosaggio nelle ghiandole surrenali, consistenti in ipertrofia/iperplasia reattiva da minima a moderata, presumibilmente correlate ad alta produzione di aldosterone, in cani trattati fino a 5 volte il dosaggio terapeutico massimo consigliato. È stato osservato un aumento della concentrazione sierica dell'albumina. Sono state osservate in alcuni animali alterazioni dell'ECG senza alcun segno clinico (aumento dell'onda P e/o dell'intervallo QT) dopo la somministrazione di 5 volte il dosaggio massimo consigliato. Non può essere escluso il ruolo che determina i cambiamenti dei valori plasmatici degli elettroliti.

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

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

4.11 Tempo(i) di attesa

Non pertinente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Sistema cardiovascolare, diuretici ad azione maggiore, solfonamidi semplici
Codice ATCvet: QC03CA04

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

Poiché la parte ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua, l'inibizione del movimento di Na^+ e Cl^- dal lume allo spazio interstiziale aumenta le concentrazioni di ioni nel lume e determina un interstizio midollare ipertonico. Di conseguenza, il riassorbimento di acqua dal dotto collettore viene inibito e il volume di acqua nel lato luminale viene aumentato. La torasemide causa un significativo aumento dose-dipendente del flusso urinario e di escrezione urinaria di sodio e potassio. La torasemide ha un'attività diuretica più potente e ad azione prolungata rispetto alla furosemide.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Aroma fegato di suino in polvere
Saccarosio
Crospovidone (tipo B)
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità principali

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Le parti rimanenti delle compresse devono essere conservate nel blister e date alla somministrazione successiva.
Tenere le compresse fuori dalla portata degli animali per evitare l'ingestione accidentale.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Blister in poliamide/alluminio/PVC, termosaldato con un rivestimento in lamina di alluminio (ogni blister contiene 10 compresse) e confezionato in una scatola di cartone.

Tutte le concentrazioni sono disponibili nelle seguenti confezioni:
Confezioni da 30 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo.

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/18/232/001 – 006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/01/2019

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francia

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

Il foglietto illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (30 compresse)

Scatola di cartone (90 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Isemid 1 mg compresse masticabili per cani (2,5-11,5 kg)

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

Isemid 4 mg compresse masticabili per cani (> 23-60 kg)

torasemide

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Ogni compressa masticabile contiene:

1 mg di torasemide

2 mg di torasemide

4 mg di torasemide

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile

4. CONFEZIONI

30 compresse masticabili

90 compresse masticabili

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

Uso orale.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

11. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

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

Conservare fuori dalla portata degli animali.

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lotto {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Isemid 1 mg compresse masticabili

Isemid 2 mg compresse masticabili

Isemid 4 mg compresse masticabili

torasemide



2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

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

**1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI
FABBRICAZIONE, SE DIVERSI**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francia

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

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni compressa masticabile contiene:

Principio attivo:

Isemid 1 mg	1 mg di torasemide
Isemid 2 mg	2 mg di torasemide
Isemid 4 mg	4 mg di torasemide

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

4. INDICAZIONE(I)

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

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di insufficienza renale.

Non usare in casi di disidratazione, ipovolemia o ipotensione.

Non usare in concomitanza con altri diuretici dell'ansa.

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

In uno studio clinico di campo, sono stati osservati molto comunemente insufficienza renale, un aumento dei parametri ematici renali, emoconcentrazione e alterazioni dei livelli degli elettroliti (cloro, sodio, potassio, fosforo, magnesio, calcio).

Sono stati osservati comunemente i seguenti segni clinici: segni gastrointestinali episodici come vomito e diarrea, disidratazione, poliuria, polidipsia, incontinenza, anoressia, perdita di peso e letargia.

Sono stati osservati altri effetti correlati all'attività farmacologica della torasemide in studi preclinici su cani sani alla dose consigliata, cioè secchezza delle mucose della cavità orale, aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di glucosio e aldosterone, diminuzione del peso specifico delle urine e aumento del pH urinario.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Cani.

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

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

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

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

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

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

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

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

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

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Non pertinente.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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

12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

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

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

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

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

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

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

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

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

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

Le compresse sono aromatizzate.

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

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

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

Lavare le mani dopo l'uso.

Gravidanza e allattamento:

Studi di laboratorio su ratti e conigli hanno mostrato fetotossicità a dosi maternotossiche. Poichè non è stata stabilita la sicurezza del prodotto nelle specie di destinazione, l'uso del medicinale veterinario non è consigliato durante la gravidanza, l'allattamento e in animali riproduttori.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

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

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

La torasemide può antagonizzare l'azione degli ipoglicemizzanti orali.
La torasemide può aumentare il rischio di allergia alle sulfonamidi.

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

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

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

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

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

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

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

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

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

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

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni

Ogni blister contiene 10 compresse e è confezionato in una scatola di cartone.

Tutte le concentrazioni sono disponibili nelle confezioni da 30 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

Informazioni farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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