

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovina:

Isemid 1 mg žvečljive tablete

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg žvečljive tablete

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg žvečljive tablete

Torasemid 4 mg

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin
laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
povidon (K30)
aroma svinjskih jeter v prahu
saharozna, kompresibilna
krospovidon (tip B)
magnezijev stearat

Podolgovate rjave žvečljive tablete z razdelilno zarezo.

Žvečljivo tableto je mogoče razdeliti na dve polovici.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Za zdravljenje kliničnih znakov, povezanih s kongestivnim srčnim popuščanjem pri psih, vključno s pljučnim edemom.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru odpovedi ledvic.

Ne uporabite v primeru dehidracije, hipovolemije ali hipotenzije.

Ne uporabite sočasno z drugimi diuretiki Henlejeve zanke.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

3.4 Posebna opozorila

Začetni/vzdrževalni odmerek se lahko začasno poveča, če postane stanje pljučnega edema resnejše, tj. če doseže stanje alveolarnega edema (glejte poglavje 3.9).

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pri psih z akutnim pljučnim edemom, ki zahteva nujno zdravljenje, je treba pred začetkom peroralnega zdravljenja z diuretikom najprej razmisliti o uporabi zdravil za injiciranje.

Ledvično funkcijo (merjenje sečnine in kreatinina v krvi ter proteinov v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC), stanje hidracije in stanje serumskih elektrolitov je treba pred in med zdravljenjem spremljati v zelo rednih časovnih intervalih v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja (glejte poglavji 3.3 in 3.6 Povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri večkratnem odmerjanju se lahko diuretični odziv na torasemid sčasoma poveča, zlasti pri odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan, zato je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju.

Torasemid je treba uporabljati previdno pri živalih z diabetesom mellitusom. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje glikemije pri živalih s sladkorno boleznijo. Pri psih z že obstoječim elektrolitskim in/ali tekočinskim neravnovesjem je stanje treba uravnati pred začetkom zdravljenja s torasemidom.

Ker torasemid povzroča žejo, naj imajo psi prost dostop do sveže vode.

Ob izgubi apetita in/ali bruhanju in/ali letargiji oziroma v primeru prilagoditve zdravljenja je treba preveriti ledvično delovanje (sečnino in kreatinin v krvi ter proteinov v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC).

V terenskem kliničnem preskušanju so dokazali učinkovitost zdravila, ko je bilo uporabljeno kot zdravilo prvega izbora. Ker zamenjava alternativnega diuretika Henlejeve zanke s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ni bila ocenjena, naj do take zamenjave pride samo na podlagi ocene razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Varnost in učinkovitost zdravila nista bili ocenjeni pri psih, lažjih od 2,5 kg. Pri teh živalih zdravilo uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Žvečljive tablete imajo dodan okus.

Žvečljive tablete shranjujte zunaj dosega živali, da preprečite nenamerno zaužitje.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Zdravilo lahko ob zaužitju povzroči povečano uriniranje, žejo in/ali prebavne motnje in/ali hipotenzijo in/ali dehidracijo. Vse delno porabljene tablete je treba vstaviti nazaj v pretisni omot in nato v originalno ovojnino, da se otrokom prepreči dostop do tablet. V primeru nenamernega zaužitja, zlasti pri otroku, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Pri osebah, ki so preobčutljive na torasemid, lahko zdravilo povzroči preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Osebe z znano preobčutljivostjo na torasemid, sulfonamide ali katero koli pomožno snov naj se izogibajo stiku z zdravilom. Če se pojavijo simptomi alergije, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Ledvična okvara Povečanje ledvičnih krvnih parametrov Motnje elektrolitov ¹ Hemokonzracija
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):	Prebavne motnje ² (npr. bruhanje, driska) Poliurija, urinska inkontinenca Anoreksija, dehidracija, izguba telesne mase, letargija, polidipsija
Nedoločena pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Suha sluznica (v ustni votlini) ³ , alkalen urin ³ , zmanjšana koncentracija urina ³ , povečanje serumske koncentracije glukoze in aldosterona ³ (reverzibilno)

¹ Spremembe ravni klorida, natrija, kalija, fosforja, magnezija in kalcija.

² Ti znaki se pojavljajo v epizodah.

³ Učinki, značilni za farmakološko delovanje torasemida, opaženi pri zdravih psih pri priporočenem odmerku.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Varnost zdravila pri psih v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti, laktacije in pri vzrejnih živalih.

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih so bili dokazani fetotoksični učinki pri odmerkih toksičnih za mater.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba diuretikov Henlejeve zanke in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko povzroči zmanjšan natriuretski odziv.

Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, aminoglikozidi ali cefalosporini lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost teh zdravil.

Torasemid lahko zavira delovanje peroralnih antidiabetikov.

Torasemid lahko poveča tveganje za alergijo na sulfonamide.

V primeru sočasne uporabe s kortikosteroidi lahko pride do povečane izgube kalija.

V primeru sočasne uporabe z amfotericinom B je mogoče opaziti večjo možnost nefrotoksičnosti in stopnjevanje elektrolitskega neravnovesja.

Po sočasni uporabi torasemida in digoksina niso poročali o farmakokinetičnih interakcijah, čeprav lahko hipokaliemija sproži srčne aritmije, povzročene z digoksinom.

Torasemid lahko zmanjša ledvično izločanje salicilatov, kar vodi v povečano tveganje toksičnosti.

Previdnost je potrebna pri uporabi torasemida z drugimi zdravili, ki se v velikem obsegu vežejo na plazemske proteine. Ker vezava proteinov pospešuje ledvično izločanje torasemida, je lahko manjša vezava zaradi izpodrivanja z drugim zdravilom vzrok odpornosti na diuretike.

Sočasna uporaba torasemida z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s citokromom P450 iz skupine 3A4 (na primer: enalapril, buprenorfin, doksiciklin, ciklosporin) in 2E1 (izofluran, sevofluran, teofilin), lahko zmanjša njihovo očiščenje iz sistemskega krvnega obtoka.

Učinek antihipertenzivnih zdravil, zlasti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), je lahko pri sočasnem jemanju torasemida okrepljen.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Peroralna uporaba.

Priporočeni začetni/vzdrževalni odmerek torasemida je od 0,13 do 0,25 mg/kg telesne mase na dan, enkrat dnevno.

V primeru zmerne ali hudega pljučnega edema je odmerek po potrebi mogoče povečevati do največjega odmerka 0,4 mg/kg telesne mase na dan, enkrat dnevno.

Odmerke 0,26 mg/kg ali več smemo dajati največ 5 dni. Po tem obdobju je treba odmerek znižati na vzdrževalni odmerek, psa pa mora v nekaj dneh pregledati veterinar.

Spodnja tabela prikazuje prilagoditev odmerka v razponu priporočenega odmerka od 0,13 do 0,4 mg/kg dnevno:

Telesna masa psa (kg)	Število in jakost odmerjenih žvečljivih tablet zdravila Isemid	
	Začetni/vzdrževalni odmerek (0,13 do 0,25 mg/kg/dan)	Začasni visoki odmerek (0,26 do 0,40 mg/kg/dan)
	1 mg	
2,5 do 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 do 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 do 8	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	Od 2 do $2 + \frac{1}{2}$
> 8 do 11,5	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
	2 mg	
> 11,5 do 15	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 do 23	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
	4 mg	
> 23 do 30	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 do 40	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
> 40 do 60	Od 2 do $2 + \frac{1}{2}$	Od 3 do 4

Odmerek je treba prilagoditi, da se ohrani udobje psa s poudarkom na delovanju ledvic in stanju elektrolitov. Ko so znaki kongestivnega srčnega popuščanja nadzorovani in je pes stabilen, je v primeru potrebe po dolgotrajnem diuretičnem zdravljenju z zdravilom treba nadaljevati z najnižjim učinkovitim odmerkom.

Če pes žvečljive tablete ne pogoltne spontano, mu jo je mogoče dati skupaj s hrano ali neposredno v gobec.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri zdravih psih, ki so pet zaporednih dni prejeli 3- in 5-kratni maksimalni odmerek, čemur je sledilo 177 dni jemanja 3- in 5-kratnega najvišjega priporočenega vzdrževalnega terapevtskega odmerka, so poleg učinkov, značilnih za odmerjanje v priporočenem odmerku, opazili histopatološke spremembe v ledvicah (intersticijsko vnetje, razširitev ledvičnih tubulov in subkapularne ciste) (glejte poglavje 4.6). Ledvične lezije so bile 28 dni po zaključku zdravljenja še vedno prisotne. Mikroskopske

značilnosti poškodb nakazujejo, da poteka proces zdravljenja. Te lezije so najverjetneje posledica farmakodinamičnih učinkov (diureze) in niso bile povezane z znaki glomeruloskleroze ali intersticijsko fibrozo. Pri psih, ki so jih zdravili z do 5-kratnim najvišjim priporočenim terapevtskim odmerkom, so prehodne spremembe odziva na odmerek zaznali v nadledvičnih žlezah v obliki minimalno do zmerno reaktivne hipertrofije/hiperplazije, domnevno povezane z veliko proizvodnjo aldosterona. Poročali so o povečanju koncentracije albumina v serumu. Spremembe EKG brez kakršnih koli kliničnih znakov (povečanja vala P in/ali intervala QT) so opazili pri nekaterih živalih po prejetju 5-kratnega najvišjega priporočenega odmerka. Ni mogoče izključiti vzročne povezave s spremenjenimi vrednostmi elektrolitov v plazmi.

Pri zdravih psih, ki so jih zdravili s 3- in 5-kratnim najvišjim priporočenim terapevtskim odmerkom, so opazili izgubo teka, ki je v nekaterih primerih pripeljala do zmanjšanja telesne mase.

V primeru prevelikega odmerjanja naj o zdravljenju presodi pristojni veterinar na podlagi prisotnih znakov.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Ni smiselno.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QC03CA04

4.2 Farmakodinamika

Torasemid je diuretik Henlejeve zanke iz skupine piridin-3-sulfonilsečnin, ki se imenujejo tudi diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke. Torasemid ima kemijsko strukturo med diuretiki Henlejeve zanke (kot je furosemid) in blokatorji Cl⁻ kanalov.

Glavno mesto delovanja torasemida je medularni del ascendentnega dela Henlejeve zanke, kjer reagira s kotransporterjem Na⁺-K⁺-2Cl⁻ na luminalni membrani (urinski strani) in blokira aktivno reabsorpcijo natrija in klorida. Tako je diuretično delovanje torasemida bolj povezano s stopnjo izločanja torasemida v urin kot z njegovo koncentracijo v krvi.

Ker je ascendentni del Henlejeve zanke neprepusten za vodo, zaviranje premika Na⁺-Cl⁻ z lumna v intersticijski prostor poveča koncentracije ionov v lumnu in ustvari hipertonično medularno intersticijo. To zmanjšuje reabsorpcijo vode iz zbiralnega kanala in poveča količino vode na luminalni strani.

Torasemid povzroči precej pogostejše odvajanje urina ter izločanje natrija in kalija z urinom, ki sta odvisna od odmerka. Diuretični učinek torasemida je močnejši in dolgotrajnejši od učinka furosemida.

4.3 Farmakokinetika

Pri psih je bil po enkratnem intravenskem odmerku 0,2 mg torasemida/kg telesne mase povprečni skupni očistek 22,1 ml/h/kg, povprečni volumen porazdelitve je bil 166 ml/kg, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 6 ur. Po peroralnem odmerku torasemida 0,2 mg/kg telesne mase je bila absolutna biološka uporabnost okoli 99-odstotna na podlagi podatkov o času in koncentraciji v plazmi ter 93-odstotna na podlagi podatkov o času in koncentraciji v urinu.

Hranjenje je znatno povečalo $AUC_{0-\infty}$ torasemida za 37 % in rahlo upočasnilo T_{max} , maksimalne koncentracije (C_{max}) pri teščih in sitih psih pa so bile skoraj enake (2015 mcg/l v primerjavi z 2221 mcg/l). Diuretični učinek torasemida je pri sitih in teščih psih približno enak. Tako je zdravilo mogoče dajati s hrano ali brez nje.

Vezava na plazemske beljakovine pri psih znaša > 98 %.

Velik delež odmerka (okrog 60 %) se izloči z urinom kot nespremenjena izvorna učinkovina. Delež torasemida, ki se izloči z urinom, je pri teščih in sitih psih skoraj enak (61- oz. 59-odstoten).

V urinu sta bila identificirana dva presnovka (dealkilirani in hidroksilirani presnovek). Izvorna učinkovina se presnavlja z jetrnim citokromom P450 iz skupin 3A4 in 2E1 ter v manjši meri s 2C9. Ne glede na velikost odmerka (v razponu od 0,1 do 0,4 mg/kg) pri večkratnem peroralnem odmerjanju enkrat dnevno v obdobju 10 dni niso opazili kopičenja torasemida kljub rahli sorazmernosti pri supratrapevtskih odmerkih.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 4 leta.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Preostale dele tablete je treba shranjevati v pretisnem omotu in jih porabiti za naslednji odmerek.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Poliamid/aluminijev/PVC pretisni omot, toplotno nepredušno zaprt v aluminijevo folijo.

Velikosti pakiranja:

Kartonska škatla s 30 ali 90 žvečljivimi tabletami.

Vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Ceva Santé Animale

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 09/01/2019.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD/MM/LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA (30 tablet)
KARTONSKA ŠKATLA (90 tablet)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Isemid 1 mg žvečljive tablete
Isemid 2 mg žvečljive tablete
Isemid 4 mg žvečljive tablete

2. NAVEDBA UČINKOVIN

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Torasemid 1 mg
Torasemid 2 mg
Torasemid 4 mg

3. VELIKOST PAKIRANJA

30 žvečljivih tablet
90 žvečljivih tablet

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

5. INDIKACIJE**6. POTI UPORABE**

Peroralna uporaba.

7. KARENCA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp. {mm/llll}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Preostale dele tablete je treba shranjevati v pretisnem omotu in jih porabiti za naslednji odmerek. Shranjujte zunaj dosega živali.

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Ceva Santé Animale



14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Isemid



2. KOLIČINA UČINKOVIN

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/lIII}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

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

2. Sestava

Vsaka žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovina:

Isemid 1 mg žvečljive tablete

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg žvečljive tablete

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg žvečljive tablete

Torasemid 4 mg

Tablete so rjave barve, podolgovate oblike, žvečljive in jih je mogoče razdeliti na dve polovici.

3. Ciljne živalske vrste

Psi.

4. Indikacije

Za zdravljenje kliničnih znakov, povezanih s kongestivnim srčnim popuščanjem pri psih, vključno s pljučnim edemom.

5. Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru odpovedi ledvic.

Ne uporabite v primeru dehidracije, hipovolemije ali hipotenzije.

Ne uporabite sočasno z drugimi diuretiki Henlejeve zanke.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

Začetni/vzdrževalni odmerek se lahko začasno poveča, če postane stanje pljučnega edema resnejše, tj. če doseže stanje alveolarnega edema (glejte poglavje "Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila").

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Pri psih z akutnim pljučnim edemom, ki zahteva nujno zdravljenje, je treba pred začetkom peroralnega zdravljenja z diuretikom najprej razmisliti o uporabi zdravil za injiciranje.

Ledvično funkcijo (merjenje sečnine in kreatinina v krvi ter proteinov v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC), stanje hidracije in stanje serumskih elektrolitov je treba pred in med zdravljenjem spremljati v zelo rednih časovnih intervalih v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja (glejte poglavji "Kontraindikacije" in "Neželeni dogodki"). Pri večkratnem odmerjanju se lahko diuretiki odziv na torasemid sčasoma poveča, zlasti pri odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan, zato je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju.

Torasemid je treba uporabljati previdno pri živalih z diabetesom mellitusom. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje glikemije pri živalih s sladkorno boleznijo. Pri psih z že obstoječim elektrolitskim in/ali tekočinskim neravnovesjem je stanje treba uravnati pred začetkom zdravljenja s torasemidom.

Ker torasemid povzroča žejo, naj imajo psi prost dostop do sveže vode. Ob izgubi teka in/ali bruhanju in/ali letargiji oziroma v primeru prilagoditve zdravljenja je treba preveriti ledvično delovanje (sečnino in kreatinin v krvi ter proteinov v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC).

V terenskem kliničnem preskušanju so dokazali učinkovitost zdravila, ko je bilo uporabljeno kot zdravilo prvega izbora. Ker zamenjava alternativnega diuretika Henlejeve zanke s tem zdravilom za uporabo v veterinarski medicini ni bila ocenjena, naj do take zamenjave pride samo na podlagi ocene razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Varnost in učinkovitost zdravila nista bili ocenjeni pri psih, lažjih od 2,5 kg. Pri teh živalih zdravilo uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Žvečljive tablete imajo dodan okus.

Žvečljive tablete shranjujte zunaj dosega živali, da preprečite nenamerno zaužitje.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Zdravilo lahko ob zaužitju povzroči povečano uriniranje, žejo in/ali prebavne motnje in/ali hipotenzijo in/ali dehidracijo. Vse delno porabljene tablete je treba vstaviti nazaj v pretisni omot in nato v originalno ovojnino, da se otrokom prepreči dostop do tablet.

V primeru nenamernega zaužitja, zlasti pri otroku, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Pri osebah, ki so preobčutljive na torasemid, lahko zdravilo povzroči preobčutljivostne (alergijske) reakcije. Osebe z znano preobčutljivostjo na torasemid, sulfonamide ali katero koli pomožno snov naj se izogibajo stiku z zdravilom. Če se pojavijo simptomi alergije, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

Brejest in laktacija:

Varnost zdravila pri psih ni bila dokazana v obdobju brejosti in laktacije.

Uporaba ni priporočljiva v obdobju brejosti, laktacije in pri vzrejnih živalih.

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih so bili dokazani fetotoksični učinki pri odmerkih toksičnih za mater.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Sočasna uporaba diuretikov Henlejeve zanke in nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) lahko povzroči zmanjšan natriuretski odziv.

Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, aminoglikozidi ali cefalosporini lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost in/ali ototoksičnost teh zdravil.

Torasemid lahko zavira delovanje peroralnih antidiabetikov.

Torasemid lahko poveča tveganje za alergijo na sulfonamide.

V primeru sočasne uporabe s kortikosteroidi lahko pride do povečane izgube kalija.

V primeru sočasne uporabe z amfotericinom B je mogoče opaziti večjo možnost nefrotoksičnosti in stopnjevanje elektrolitskega neravnovesja.

Po sočasni uporabi torasemida in digoksina niso poročali o farmakokinetičnih interakcijah, čeprav lahko hipokaliemija sproži srčne aritmije, povzročene z digoksinom.

Torasemid lahko zmanjša ledvično izločanje salicilatov, kar vodi v povečano tveganje toksičnosti. Previdnost je potrebna pri uporabi torasemida z drugimi zdravili, ki se v velikem obsegu vežejo na plazemske proteine. Ker vezava proteinov pospešuje ledvično izločanje torasemida, je lahko manjša vezava zaradi izpodrivanja z drugim zdravilom vzrok odpornosti na diuretike.

Sočasna uporaba torasemida z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s citokromom P450 iz skupine 3A4 (na primer: enalapril, buprenorfin, doksiciklin, ciklosporin) in 2E1 (izofluran, sevofluran, teofilin), lahko zmanjša njihovo očiščenje iz sistemskega krvnega obtoka.

Učinek antihipertenzivnih zdravil, zlasti zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE), je lahko pri sočasnem jemanju torasemida okrepljen.

Preveliko odmerjanje:

Pri zdravih psih, ki so pet zaporednih dni prejeli 3- in 5-kratni maksimalni odmerek, čemur je sledilo 177 dni jemanja 3- in 5-kratnega najvišjega priporočenega vzdrževalnega terapevtskega odmerka, so poleg učinkov, značilnih za odmerjanje v priporočenem odmerku, opazili histopatološke spremembe v ledvicah (intersticijsko vnetje, razširitev ledvičnih tubulov in subskapularne ciste) (glejte poglavje "Neželeni dogodki"). Ledvične lezije so bile 28 dni po zaključku zdravljenja še vedno prisotne.

Mikroskopske značilnosti poškodb nakazujejo, da poteka proces zdravljenja. Te lezije so najverjetneje posledica farmakodinamičnih učinkov (diureze) in niso bile povezane z znaki glomeruloskleroze ali intersticijsko fibrozo. Pri psih, ki so jih zdravili z do 5-kratnim najvišjim priporočenim terapevtskim odmerkom, so prehodne spremembe odziva na odmerek zaznali v nadledvičnih žlezah v obliki minimalno do zmerno reaktivne hipertrofije/hiperplazije, domnevno povezane z veliko proizvodnjo aldosterona. Poročali so o povečanju koncentracije albumina v serumu. Spremembe EKG brez kakršnih koli kliničnih znakov (povečanja vala P in/ali intervala QT) so opazili pri nekaterih živalih po prejetju 5-kratnega najvišjega priporočenega odmerka. Ni mogoče izključiti vzročne povezave s spremenjenimi vrednostmi elektrolitov v plazmi.

Pri zdravih psih, ki so jih zdravili s 3- in 5-kratnim najvišjim priporočenim terapevtskim odmerkom, so opazili izgubo teka, ki je v nekaterih primerih pripeljala do zmanjšanja telesne mase.

V primeru prevelikega odmerjanja naj o zdravljenju presodi pristojni veterinar na podlagi prisotnih znakov.

7. Neželeni dogodki

Psi:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
Ledvična okvara Povečanje ledvičnih krvnih parametrov Motnje elektrolitov ¹ Hemokonzracija
Pogosti (1 do 10 živali / 100 zdravljenih živali):
Prebavne motnje ² (npr. bruhanje, driska) Poliurija, urinska inkontinenca Anoreksija, dehidracija, izguba telesne mase, letargija, polidipsija
Nedoločena pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Suha sluznica (v ustni votlini) ³ , alkalen urin ³ , zmanjšana koncentracija urina ³ , povečanje serumske koncentracije glukoze in aldosterona ³ (reverzibilno)

¹ Spremembe ravni klorida, natrija, kalija, fosforja, magnezija in kalcija.

² Ti znaki se pojavljajo v epizodah.

³ Učinki, značilni za farmakološko delovanje torasemida, opaženi pri zdravih psih pri priporočenem odmerku.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}.

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Peroralna uporaba.

Priporočeni začetni/vzdrževalni odmerek torasemida je od 0,13 do 0,25 mg/kg telesne mase na dan, enkrat dnevno.

V primeru zmerne ali hudega pljučnega edema je odmerek po potrebi mogoče povečevati do največjega odmerka 0,4 mg/kg telesne mase na dan, enkrat dnevno.

Odmerke 0,26 mg/kg ali več smemo dajati največ 5 dni. Po tem obdobju je treba odmerek znižati na vzdrževalni odmerek, psa pa mora v nekaj dneh pregledati veterinar.

Spodnja tabela prikazuje prilagoditev odmerka v razponu priporočenega odmerka od 0,13 do 0,4 mg/kg dnevno:

Telesna masa psa (kg)	Število in jakost odmerjenih žvečljivih tablet zdravila Isemid	
	Začetni/vzdrževalni odmerek (0,13 do 0,25 mg/kg/dan)	Začasni visoki odmerek (0,26 do 0,40 mg/kg/dan)
	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

Odmerek je treba prilagoditi, da se ohrani udobje psa s poudarkom na delovanju ledvic in stanju elektrolitov. Ko so znaki kongestivnega srčnega popuščenja nadzorovani in je pes stabilen, je v primeru potrebe po dolgotrajnem diuretičnem zdravljenju z zdravilom treba nadaljevati z najnižjim učinkovitim odmerkom.

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Če pes žvečljive tablete ne pogoltne spontano, mu jo je mogoče dati skupaj s hrano ali neposredno v gobec.

10. Karenca

Ni smiselno.

11. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu po "Exp". Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Preostale dele tablete je treba shranjevati v pretisnem omotu in jih porabiti za naslednji odmerek.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neuporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/18/232/001-006

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla s 30 ali 90 žvečljivimi tabletami.

Vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francija

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

17. Druge informacije

Farmakodinamika

Torasemid je diuretik Henlejeve zanke iz skupine piridin-3-sulfonilsečnin, ki se imenujejo tudi diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke. Torasemid ima kemijsko strukturo med diuretiki Henlejeve zanke (kot je furosemid) in blokatorji Cl⁻ kanalov.

Glavno mesto delovanja torasemida je medularni del ascendentnega dela Henlejeve zanke, kjer reagira s kotransporterjem Na⁺-K⁺-2Cl⁻ na luminalni membrani (urinski strani) in blokira aktivno reabsorpcijo natrija in klorida. Tako je diuretično delovanje torasemida bolj povezano s stopnjo izločanja torasemida v urin kot z njegovo koncentracijo v krvi. Ker je ascendentni del Henlejeve zanke neprepusten za vodo, zaviranje premika Na⁺-Cl⁻ z lumna v intersticijski prostor poveča koncentracije ionov v lumnu in ustvari hipertonično medularno intersticijo. To zmanjšuje reabsorpcijo vode iz zbiralnega kanala in poveča količino vode na luminalni strani.

Torasemid povzroči precej pogostejše odvajanje urina ter izločanje natrija in kalija z urinom, ki sta odvisna od odmerka. Diuretični učinek torasemida je močnejši in dolgotrajnejši od učinka furosemida.

Farmakokinetika

Pri psih je bil po enkratnem intravenskem odmerku 0,2 mg torasemida/kg telesne mase povprečni skupni očistek 22,1 ml/h/kg, povprečni volumen porazdelitve je bil 166 ml/kg, povprečni končni razpolovni čas pa je znašal 6 ur. Po peroralnem odmerku torasemida 0,2 mg/kg telesne mase je bila absolutna biološka uporabnost okoli 99-odstotna na podlagi podatkov o času in koncentraciji v plazmi ter 93-odstotna na podlagi podatkov o času in koncentraciji v urinu.

Hranjenje je znatno povečalo AUC_{0-∞} torasemida za 37 % in rahlo upočasnilo T_{max}, maksimalne koncentracije (C_{max}) pri sitih in teščih psih pa so bile skoraj enake (2015 mcg/l v primerjavi z 2221 mcg/l). Diuretični učinek torasemida je pri sitih ali teščih psih približno enak. Tako je zdravilo mogoče dajati s hrano ali brez nje.

Vezava na plazemske beljakovine pri psih znaša > 98 %.

Velik delež odmerka (okrog 60 %) se izloči z urinom kot nespremenjena izvorna učinkovina. Delež torasemida, ki se izloči z urinom, je pri teščih in sitih psih skoraj enak (61- oz. 59-odstoten).

V urinu sta bila identificirana dva presnovka (dealkilirani in hidroksilirani presnovek). Izvorna učinkovina se presnavlja z jetrnim citokromom P450 iz skupin 3A4 in 2E1 ter v manjši meri s 2C9. Ne glede na velikost odmerka (v razponu od 0,1 do 0,4 mg/kg) pri večkratnem peroralnem odmerjanju enkrat dnevno v obdobju 10 dni niso opazili kopičenja torasemida kljub rahli sorazmernosti pri supraterapevtskih odmerkih.