

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

Ena žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovina:

Isemid 1 mg	1 mg torasemida
Isemid 2 mg	2 mg torasemida
Isemid 4 mg	4 mg torasemida

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete.

Podolgovate rjave tablete z razdelilno zarezo. Tableto je mogoče razdeliti na dve polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Psi.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

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

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru odpovedi ledvic.

Ne uporabite v primeru dehidracije, hipovolemije ali hipotenzije.

Ne z drugimi diuretiki Henlejeve zanke.

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

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Začetni/vzdrževalni odmerek se lahko začasno poveča, če postane stanje pljučnega edema resnejše, tj. če doseže stanje alveolarnega edema (glejte poglavje 4.9).

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

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 4.3 in 4.6 Povzetka glavnih značilnosti zdravila - SPC). Pri večkratnem odmerjanju se lahko diuretični odziv na torasemid sčasoma poveča, zlasti pri odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan, zato je potrebno pogostejše spremljanje.

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 proteine v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC).

V terenskem kliničnem preskušanju so dokazali učinkovitost zdravila Isemid, ko je bilo uporabljenokot zdravilo prvega izbora. Ker zamenjava alternativnega diuretika Henlejeve zanke z 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.

Tablete imajo dodan okus.

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 posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Po uporabi si umijte roke.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V terenski klinični študiji so bili zelo pogosto opaženi ledvična okvara, povečanje ledvičnih krvnih parametrov, hemokoncentracija in spremembe na elektrolitski ravni (klor, natrij, kalij, fosfor, magnezij, kalcij).

Pogosto so bili opaženi naslednje klinični znaki: epizode gastrointestinalnih motenj, kot sta bruhanje in driska, dehidracija, poliurija, polidipsija, urinska inkontinenca, anoreksija, izguba telesne mase in letargija.

Drugi učinki, značilni za farmakološko delovanje torasemida, so bili ob priporočenem odmerku v predkliničnih študijah opaženi pri zdravih psih, npr. suha sluznica v ustni votlini, reverzibilno povečanje serumskih koncentracij glukoze in aldosterona, zmanjšanje specifične teže urina in zvišanje pH-vrednosti urina.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)

- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih so bili pri odmerkih toksičnih za mater dokazani fetotoksični učinki. Ker pri ciljnih živalskih vrstah varnost zdravila ni bila dokazana, uporaba zdravila ni priporočljiva v obdobju brejosti, laktacije in pri vzrejnih živalih.

4.8 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.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Peroralna uporaba.

Priporočeni začetni/vzdrževalni odmerek torasemida je 0,13 do 0,25 mg/kg enkrat dnevno.

V primeru zmerne ali hudega pljučnega edema je odmerek po potrebi mogoče povečevati do največjega odmerka 0,4 mg/kg telesne mase 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 0,13 do 0,4 mg/kg dnevno:

Telesna masa psa (kg)	Število in jakost odmerjenih 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 tablete ne pogoltne spontano, mu jo je mogoče dati skupaj s hrano ali neposredno v gobec.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)

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 terapijskega 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 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 terapijskim 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 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- do 5-kratnim najvišjim priporočenim terapijskim 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.

4.11 Karenca

Ni smiselno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni srca in ožilja, diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, sulfonamidi, enokomponentna zdravila.

Oznaka ATC vet: QC03CA04

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Torasemid je diuretik Henlejeve zanke iz skupine piridin-3-sulfonilsečnine, 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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 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 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 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.

5.2 Farmakokinetični podatki

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 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemida za 37 % in rahlo upočasnilo $T_{\max}$, maksimalne koncentracije ($C_{\max}$) pri teščih in sitih psih pa so bile skoraj enake (2015 µg/l v primerjavi z 2221 µg/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 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 družin 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 akumulacije torasemida kljub rahli sorazmernosti pri supratrapevtskih odmerkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
celuloza, mikrokristalna
povidon (K30)
aroma svinjskih jeter v prahu
saharoza, kompresibilna
krospovidon (tip B)
magnezijev stearat

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Ni smiselno.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 4 leta.

6.4. 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.

Tablete hranite zunaj dosega živali, da preprečite nenamerno zaužitje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliamid/aluminijev/PVC pretisni omot, toplotno nepredušno zaprt v aluminijevo folijo (vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet), je pakiran v kartonski škatli.

Vse jakosti so na voljo v naslednjih pakiranjih:
velikosti pakiranja po 30 ali 90 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/18/232/001 – 006

9. DATUM PRIDOBITEV/PODALJŠANJE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 09/01/2019

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA
(MRL)**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) 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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept.

**C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA
(MRL)**

Ni smiselno.

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 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)

torasemid

2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)

Ena žvečljiva tableta vsebuje:

1 mg torasemida

2 mg torasemida

4 mg torasemida

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljive tablete

4. VELIKOST PAKIRANJA

30 žvečljivih tablet

90 žvečljivih tablet

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

peroralna uporaba

8. KARENCA

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {mesec/leto}

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI« IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali. Zdravilo se izdaja le na veterinarski recept.

14. BESEDILO »ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM«

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) 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)

17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Isemid 1 mg žvečljive tablete

Isemid 2 mg žvečljive tablete

Isemid 4 mg žvečljive tablete

torasemid



2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM



3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. BESEDILO »SAMO ZA ŽIVALI«

Samo za živali.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

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)

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francija

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

2. 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)

torasemid

3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGE(IH) SESTAVIN

Ena žvečljiva tableta vsebuje:

Učinkovina:

Isemid 1 mg 1 mg torasemida

Isemid 2 mg 2 mg torasemida

Isemid 4 mg 4 mg torasemida

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

4. INDIKACIJA(E)

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 primeru preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

6. NEŽELENI UČINKI

V terenski klinični študiji so bili zelo pogosto opaženi ledvična okvara, prehodno povečanje ledvičnih krvnih parametrov, hemokonzentracija in spremembe na elektrolitski ravni (klor, natrij, kalij, fosfor, magnezij, kalcij).

Pogosto so bili opaženi naslednje klinični znaki: epizode gastrointestinalnih motenj, kot sta bruhanje in driska, dehidracija, poliurija, polidipsija, urinska inkontinenca, anoreksija, izguba telesne mase in letargija.

Drugi učinki, značilni za farmakološko delovanje torasemida, so bili ob priporočenem odmerku v predkliničnih študijah opaženi pri zdravih psih, npr. suha sluznica ustne votline, reverzibilno povečanje serumske koncentracije glukoze in aldosterona, zmanjšanje specifične teže urina in povečanje pH-vrednosti urina.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živali od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Psi.

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.

Priporočeni začetni/vzdrževalni odmerek torasemida je 0,13 do 0,25 mg/kg enkrat dnevno.

V primeru zmerne ali hudega pljučnega edema je odmerek po potrebi mogoče povečevati do največjega odmerka 0,4 mg/kg telesne mase 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 0,13 do 0,4 mg/kg dnevno:

Telesna masa psa (kg)	Število in jakost odmerjenih 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.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Če pes 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, navedenega 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. Tablete hranite zunaj dosega živali, da preprečite nenamerno zaužitje.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Začetni/vzdrževalni odmerek se lahko začasno poveča, če postane stanje pljučnega edema resnejše, tj. če doseže stanje alveolarnega edema (glejte poglavje »Odmerki za posamezne živalske vrste ter pot(i) in način uporabe zdravila«).

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

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 razdelka »Kontraindikacije« in »Neželeni učinki«). Pri večkratnem odmerjanju se lahko diuretični odziv na torasemid sčasoma poveča, zlasti pri odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan, zato je potrebno pogostejše spremljanje.

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 proteine v urinu: razmerje med beljakovinami in kreatininom v urinu - UPC).

V terenskem kliničnem preskušanju so dokazali učinkovitost zdravila Isemid, ko je bilo uporabljenokot zdravilo prvega izbora. Ker zamenjava alternativnega diuretika Henlejeve zanke z 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.

Tablete imajo dodan okus.

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 posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino. Po uporabi si umijte roke.

Brežost in laktacija:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih so bili pri odmerkih toksičnih za mater dokazani fetotoksični učinki. Ker pri ciljnih živalskih vrstah varnost zdravila ni bila dokazana, uporaba zdravila ni priporočljiva v obdobju brežosti, laktacije in pri vzrejnih živalih.

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 (simptomi, nujni ukrepi, 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 subskapularne ciste) (glejte poglavje »Neželeni učinki«). 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 živalih po prejetju 5-kratnega najvišjega priporočenega odmerka. Ni mogoče izključiti vzročne povezave s spremenjenimi vrednostmi elektrolitov v plazmi. Pri zdravih psih, ki so prejeli 3- do 5-kratnik najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka, 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.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

14. DATUM ZADNJE ODOBROITVE NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. DRUGE INFORMACIJE

Velikost pakiranja

Vsak pretisni omot vsebuje 10 tablet in je pakiran v kartonski škatli.

Vse jakosti so na voljo v pakiranju po 30 ali 90 tablet.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Farmakodinamične lastnosti

Torasemid je diuretik Henlejeve zanke iz skupine piridin-3-sulfonilsečnine, 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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 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 $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ 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.

Farmakokinetični podatki

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 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemida za 37 % in rahlo upočasnilo T_{max} , maksimalne koncentracije (C_{max}) pri sitih in teščih psih pa so bile skoraj enake (2015 $\mu\text{g/l}$ v primerjavi z 2221 $\mu\text{g/l}$). 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 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 družin 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 akumulacije torasemida kljub rahli sorazmernosti pri supratrapevtskih odmerkih.