

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)  
Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)  
Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

### Активни вещества:

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки  
Torasemide 1 mg

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки  
Torasemide 2 mg

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки  
Torasemide 4 mg

### Помощни вещества:

Качествен състав на помощните вещества и другите съставки
Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline
Povidone (K30)
Pork liver powder flavour
Compressible sugar
Crospovidone (type B)
Magnesium stearate

Кафява продълговата дъвчаща таблетка с делителна линия.

Дъвчащата таблетка може да бъде разделена на две половини.

## 3. КЛИНИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

### 3.1 Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

### 3.2 Показания за употреба за всеки вид животни, за който е предназначен продуктът

За лечение на клинични признаци, свързани със застойна сърдечна недостатъчност при кучета, включително белодробен оток.

### 3.3 Противопоказания

Да не се използва при животни с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при животни с дехидратация, хиповолемия или хипотензия.

Да не се използва едновременно с други бримкови диуретици.

Да не се използва при свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.

### 3.4 Специални предупреждения

Първоначалната или поддържащата доза могат да бъдат временно увеличени, когато белодробният оток се задълбочава, например достига стадий на алвеоларен едем (виж т. 3.9).

### 3.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

При кучета с остър белодробен оток, изискващи спешно лечение трябва първо да се обмисли употребата на инжективни ветеринарни лекарствени продукти преди започване на перорална диуретична терапия.

Бъбречната функция – измерване на уреята в кръвта и на съотношението креатинин : протеин в урината (urine protein: creatinine UPC), хидратацията и серумните електролити трябва да се проследяват преди и по време на лечението на много редовни интервали според преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар (виж точки 3.3 и 3.6 от КХП). Диуретичният отговор към тораземид може да се увеличи с течение на времето при многократно дозиране, особено при дози по-високи от 0,2 mg/kg/ден; поради това трябва да се има предвид по-чест мониторинг.

Тораземидът трябва да се използва с повишено внимание при кучета със захарен диабет. Препоръчва се проследяване на гликемията при диабетични животни преди и по време на лечението. При кучета с предшестваш електролитен и /или воден дисбаланс, това трябва да се коригира преди започване на лечение с тораземид.

Тъй като тораземидът увеличава жаждата, кучетата трябва да имат свободен достъп до прясна вода.

В случай на загуба на апетит и/или повръщане и/или летаргия или в случай на промяна на лечението трябва да се прецени бъбречната функция (уреята и креатинина в кръвта, както и съотношението протеин: креатинин в урината (UPC)).

В клинично теренно изпитване ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт е демонстрирана, когато се използва като първа линия на лечение. Преминването от лечение с алтернативен диуретик на лечение с този ветеринарен лекарствен продукт не е оценено и такава промяна трябва да се извърши само въз основа на преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт не са оценени за кучета с тегло по-малко от 2,5 kg. За тези животни да се използва само съгласно преценката полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Дъвчащите таблетки са овкусени.

Съхранявайте дъвчащите таблетки на място, недостъпно за животни, за да избегнете случайно поглъщане.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарния лекарствен продукт на животните:

Този ветеринарен лекарствен продукт може да предизвика повишено уриниране, жажда и/или стомашно-чревни смущения и/или хипотония и/или дехидратация при поглъщане. Всяка частично използвана таблетка трябва да бъде върната в блистерната опаковка и след това в оригиналната опаковка, за да се предотврати достъпът на деца. При случайно поглъщане, особено от дете незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Този ветеринарен лекарствен продукт може да предизвика реакции на свръхчувствителност (алергични реакции) при лица, чувствителни към тораземид. Хора с установена свръхчувствителност към тораземид, към сулфонамиди или към някое от помощните вещества трябва да избягват контакт с ветеринарния лекарствен продукт. Ако се появят симптоми на алергия, потърсете медицинска помощ незабавно и покажете етикета или листовката на лекаря.

Измийте ръцете си след прилагане на продукта.

Специални предпазни мерки за защита на околната среда:

Не е приложимо.

### 3.6 Неблагоприятни реакции

Кучета:

Много чести (повече от 1 на 10 третирани животни):	Бъбречна недостатъчност Повишение на параметрите в бъбречната кръв Промени в нивата на електролитите <sup>1</sup> Хемоконцентрация.
Чести (1 до 10 на 100 третирани животни):	Стомашно-чревни смущения <sup>2</sup> (напр. повръщане, диария) Полиурия, Инконтиненция на урина Анорексия, Дехидратация, Загуба на тегло, Летаргия, Повишена жажда.
С неопределена честота (не може да бъде определена с наличните данни):	Сухота на лигавицата (на устната кухина) <sup>3</sup> , Алкализиране на урината <sup>3</sup> , намаляване на специфичното тегло на урината <sup>3</sup> , Повишаване на серумните концентрации на глюкозата и алдостерона <sup>3</sup> (обратимо).

<sup>1</sup> Промени в нивата на електролитите хлор, натрий, калий, фосфор, магнезий и калций.

<sup>2</sup> Тези признаци са епизодични.

<sup>3</sup> Реакции, съответстващи на фармакологичната активност на тораземида, наблюдавани при здрави кучета при препоръчаната доза.

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на ветеринарния лекарствен продукт. Съобщенията трябва да се изпращат, за предпочитане чрез ветеринарен лекар, или на притежателя на разрешението за търговия, или на националния компетентен орган чрез националната система за съобщаване. За съответните данни за връзка вижте също листовката.

### 3.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Безопасността на ветеринарния лекарствен продукт не е доказана по време на бременност и лактация при кучета.

Употребата му не се препоръчва по време на бременност, лактация и при развъдни животни. Лабораторните проучвания при плъхове и зайци показват фетотоксичност при токсични дози за майката.

### 3.8 Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на бримкови диуретици и НСПВС може да доведе до намален натриуретичен отговор.

Едновременната употреба с НСПВС, аминокликозиди или цефалоспорици може да увеличи риска от нефротоксичност и/или ототоксичност на тези лекарствени продукти. Тораземидът може да антагонизира действието на пероралните хипогликемични средства.

Тораземидът може да увеличи риска от алергия към сулфонамиди.

В случаи на едновременно прилагане с кортикостероиди, ефектите от загубата на калий могат да бъдат засилени.

В случаи на едновременно прилагане с амфотерицин В може да се очаква повишен потенциал за нефротоксичност и интензификация на електролитния дисбаланс.

Не са съобщавани фармакокинетични взаимодействия след едновременното прилагане на тораземид с дигоксин; въпреки това хипокалиемията може да повиши (подчертае) аритмиите, индуцирани от дигоксин.

Тораземидът може да намали бъбречната екскреция на салицилатите, което води до повишен риск от токсичност.

Трябва да се внимава при прилагане на тораземид с други продукти с високо ниво на свързване с плазмените протеини. Тъй като свързването с протеини улеснява бъбречната екскреция на тораземид, намаляването на свързването му поради изместване от друг продукт може да бъде причина за диуретична резистентност.

Едновременното прилагане на тораземид с други субстанции, които се метаболизират от групата 3A4 на цитохром P450 (напр. еналаприл, бупренорфин, доксициклин, циклоспорин) и 2E1 (изофлуран, севофлуран, теофилин) може да намали техния клирънс от системната циркулация.

Ефектът на антихипертензивните ветеринарни лекарствени продукти, особено инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) може да бъде потенциран при едновременното им приложение с тораземид.

### **3.9 Начин на приложение и дозировка**

Перорално приложение.

Препоръчителната първоначална/поддържаща доза е от 0.13 до 0.25 mg тораземид/kg телесна маса/ден, веднъж дневно.

В случай на умерен или тежък белодробен оток, тази доза може да бъде увеличена, ако е необходимо до 0.4 mg/kg телесна маса/ден веднъж дневно.

Дози от 0.26 mg/kg и по-високи трябва да се прилагат за период не по-голям от 5 дни. След този период дозата трябва да се намали до поддържаща доза и кучето трябва да бъде прегледано от лекуващия ветеринарен лекар.

Следната таблица показва схема за нагласяване на дозата при препоръчителното ниво от 0.13 до 0.4 mg/kg/ден:

Телесна маса на кучето (kg)	Брой и концентрация на дъвчащите таблетки Isemid, които да бъдат приложени	
	Първоначална/Поддържаща доза (0.13 до 0.25 mg/kg/ден)	Временно висока доза (0.26 до 0.40 mg/kg/ден)
	<b>1 mg</b>	
2.5 до 4	½	1
> 4 до 6	1	1 + ½
> 6 до 8	1 до 1 + ½	2 до 2 + ½
> 8 до 11.5	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	<b>2 mg</b>	
> 11.5 до 15	1 до 1 + ½	2
> 15 до 23	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	<b>4 mg</b>	
> 23 до 30	1 до 1 + ½	2
> 30 до 40	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
> 40 до 60	2 до 2 + ½	3 до 4

Дозата трябва да се коригира така, че да се поддържа комфорта на пациента с внимание към бъбречната функция и състоянието на електролитите. След като са били контролирани признаците на конгестивна сърдечна недостатъчност и пациентът е стабилен, трябва да се продължи с най-ниската ефективна доза, ако се налага продължителна терапия с този диуретичен продукт.

Ако дъвчащата таблетка не се приема спонтанно от кучето, може да се приложи с малко храна или директно в устата.

### 3.10 Симптоми на предозиране (и когато е приложимо — процедури на действие при спешни случаи и антидоти)

След приложение на здрави кучета на 3 пъти и 5 пъти максималната доза в продължение на 5 последователни дни, последвано от 177 дни на прилагане на 3 пъти и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична поддържаща доза са наблюдавани хистопатологични промени в бъбреците (интерстициално възпаление, дилатация на бъбречните тубули и субкапсулни цисти) в допълнение към реакциите, наблюдавани след приложението на препоръчителната доза (виж точка 3.6). Бъбречните лезии са все още налични 28 дни след края на лечението.

Микроскопските характеристики на лезиите предполагат протичащ регенеративен процес. Тези лезии най-вероятно могат да се считат за резултат от фармакодинамичния ефект (диуреза) и не са свързани с доказателства за гломерулосклероза или интерстициална фиброза. Преходни зависими от дозата промени в надбъбречните жлези, състоящи се от минимална до умерена реактивна хипертрофия /хиперплазия (най-вероятно свързана с високото производство на алдостерон) са наблюдавани при кучета, лекувани с до 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза. Наблюдавано е и увеличение в серумната концентрация на албумин. При някои животни са наблюдавани промени в ЕКГ без никакви клинични признаци (увеличение на вълната Р и/или QT интервала) след прилагане на 5 пъти по-висока от препоръчителната доза. Не може да бъде изключена и причинна връзка към промените в стойностите на плазмените електролити.

След прилагане на 3 и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична доза при здрави кучета се наблюдава намаляване на апетита, което в някои случаи води до загуба на тегло.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде по преценка на отговорния ветеринарен лекар въз основа на показаните признаци.

### **3.11 Специални ограничения за употреба и специални условия за употреба, включително ограничения за употребата на антимикробни и противопаразитни ветеринарни лекарствени продукти, с цел да се ограничи рискът от развитие на резистентност**

Не е приложимо.

### **3.12 Карентни срокове**

Не е приложимо.

## **4. ФАРМАКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ**

### **4.1 Ветеринарен лекарствен анатомо-терапевтичен код (ATCvet Code): QC03CA04.**

### **4.2 Фармакодинамика**

Тораземидът принадлежи към класа на пиридин -3-сулфониурейта на бримковите диуретици, наричани още високостепенни диуретици. Тораземидът има химическа структура между тази на бримковите диуретици (като фуросемид) и блокерите на Cl<sup>-</sup> канали.

Основното място на действие на тораземида е дебелият възходящ край на бримката на Henle, където той взаимодейства с котранспортера Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> + 2Cl<sup>-</sup>, локализиран в луминалната мембрана (от страната на урината) и блокира активната резорбция на натрий и хлор. Следователно диуретичната активност на тораземида корелира по-добре със скоростта на екскрецията му в урината, отколкото с концентрацията в кръвта.

Тъй като възходящият край на веригата на Henle е непроницаем за водата, инхибирането на движението на Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> от лумена към интерстициалното пространство увеличава концентрациите на йони в лумена и произвежда хипертоничен медуларен интерстициум. Следователно, резорбцията на водата от събирателния канал се инхибира и се увеличава обемът на водата от луминалната страна.

Тораземидът води до значително, зависимо от дозата повишаване на дебита на урината и екскреция на натрий и калий в урината.

Тораземидът има по-мощна и дългодействаща диуретична активност в сравнение с фуросемид.

### **4.3 Фармакокинетика**

При кучета, след еднократна интравенозна доза от 0,2 mg тораземид/kg телесна маса средният общ клирънс е 22,1 ml/час/kg, със среден обем на разпределение от 166 ml/kg и среден терминален полуживот от около 6 часа. След перорално приложение на 0,2 mg тораземид/kg телесна маса абсолютната бионаличност е около 99%, базирано на данни за концентрацията плазма – време и 93%, базирано на данни за концентрацията урината – време.

Храненето значително е увеличило AUC<sub>0-∞</sub> на тораземида с 37% и е довело до леко забавено T<sub>max</sub>, но при гладуване и при хранене максималните концентрации (C<sub>max</sub>) са приблизително еднакви (2015 mcg/L срещу съответно 2221 mcg/L). Освен това, диуретичният ефект на тораземида е приблизително еднакъв при условия на хранене и гладуване. Следователно, ветеринарният лекарствен продукт може да се прилага с или без храна.

При кучета свързването с плазмените протеини е > 98%.

Голяма част от дозата (около 60%) се екскретира в урината като непроменена изходна субстанция. Делът на тораземида, отделян в урината е приблизително еднакъв при условия на гладуване или хранене (съответно 61% срещу 59%).

Идентифицирани са два метаболита (деалкилиран и хидроксилиран метаболит) в урината. Изходната субстанция се метаболизира от семействата 3A4 и 2E1 на чернодробните цитохром P450 и в по-малка степен от 2C9.

Не се наблюдава натрупване на тораземид след повтарящо се еднократно дневно перорално

прилагане в продължение на 10 дни, независимо от приложената доза (в границите от 0,1 до 0,4 mg/kg), дори при слабо надвишаване на дозата.

## **5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **5.1 Основни несъвместимости**

Не е приложимо.

### **5.2 Срок на годност**

Срок на годност на крайния ветеринарен лекарствен продукт: 4 години.

### **5.3 Специални условия за съхранение**

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

### **5.4 Вид и състав на първичната опаковка**

Блистер от полиамид/алуминий/PVC, термо-запечатан с алуминиево фолио.

Размери опаковки:

Картонена кутия, съдържаща 30 или 90 дъвчащи таблетки.

Всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

### **5.5 Специални мерки за унищожаване на неизползвани продукти или остатъци от тях**

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното законодателство и с всички национални системи за събиране, приложими за съответния ветеринарен лекарствен продукт.

## **6. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Ceva Santé Animale

## **7. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

EU/2/18/232/001 – 006

## **8. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Дата на първото издаване на разрешение за търговия: 9/01/2019.



**9. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ДД/ММ/ГГГГ

**10. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВЕТЕРИНАРНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

### **ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ**

Няма.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТИ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия 30 таблетки  
Картонена кутия 90 таблетки

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ**

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки  
Isemid 2 mg дъвчащи таблетки  
Isemid 4 mg дъвчащи таблетки

**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

Torsemide 1 mg  
Torsemide 2 mg  
Torsemide 4 mg

**3. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

30 дъвчащи таблетки  
90 дъвчащи таблетки

**4. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВЛП**

Кучета.

**5. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

**6. НАЧИНИ НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Перорално приложение.

**7. КАРЕНТНИ СРОКОВЕ**

**8. СРОК НА ГОДНОСТ**

Ехр. {мм/гггг}

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

Съхранявайте таблетките далеч от достъп на животните.

**10. НАДПИСЪТ „ПРЕДИ УПОТРЕБА ПРОЧЕТЕТЕ ЛИСТОВКАТА“**

Преди употреба прочетете листовката.

**11. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА”**

Само за ветеринарномедицинска употреба.

**12. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**13. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ**

Ceva Santé Animale



**14. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ТЪРГОВИЯ НА ВЛП**

EU/2/18/232/001 (30 таблетки 1 mg)

EU/2/18/232/002 (90 таблетки 1 mg)

EU/2/18/232/003 (30 таблетки 2 mg)

EU/2/18/232/004 (90 таблетки 2 mg)

EU/2/18/232/005 (30 таблетки 4 mg)

EU/2/18/232/006 (90 таблетки 4 mg)

**15. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗПИСАНА ВЪРХУ  
МАЛКИ ОПАКОВКИ ВЛП, КОИТО СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНА ДОЗА  
Блистер**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ**

Isemid



**2. КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Torsemide 1 mg  
Torsemide 2 mg  
Torsemide 4 mg

**3. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot {номер}

**4. СРОК НА ГОДНОСТ**

Exp. {мм/гггг}

## **В. ЛИСТОВКА**



## ЛИСТОВКА

### 1. Наименование на ветеринарния лекарствен продукт

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки за кучета (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 11.5-23 kg)

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки за кучета (> 23-60 kg)

### 2. Състав

Всяка дъвчаща таблетка съдържа:

#### Активни вещества:

Isemid 1 mg дъвчащи таблетки

Toraseamide 1 mg

Isemid 2 mg дъвчащи таблетки

Toraseamide 2 mg

Isemid 4 mg дъвчащи таблетки

Toraseamide 4 mg

Таблетките са кафяви, продълговати, дъвчащи и могат да бъдат разделени на две половини.

### 3. Видове животни, за които е предназначен ВЛП

Кучета.

### 4. Показания за употреба

За лечение на клинични признаци, свързани със застойна сърдечна недостатъчност при кучета, включително белодробен оток.

### 5. Противопоказания

Да не се използва при животни с бъбречна недостатъчност.

Да не се използва при животни с дехидратация, хиповолемия или хипотензия.

Да не се използва едновременно с други бримкови диуретици.

Да не се използва при свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.

### 6. Специални предупреждения

#### Специални предупреждения:

Първоначалната или поддържащата доза могат да бъдат увеличени временно, когато белодробният оток се задълбочава, например достига стадий на алвеоларен едем (виж т. „Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение”).

Специални предпазни мерки за безопасна употреба при видовете животни, за които е предназначен ВЛП:

При кучета с остър белодробен оток, изискващи спешно лечение трябва първо да се обмисли употребата на инжективни ветеринарномедицински продукти преди започване на перорална диуретична терапия.

Бъбречната функция – измерване на уреята в кръвта и на съотношението креатинин : протеин в урината (urine protein: creatinine UPC), хидратацията и серумните електролити трябва да се проследяват преди и по време на лечението на много редовни интервали според преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар (виж и т. „Противопоказания” и „Неблагоприятни реакции”). Диуретичният отговор към тораземид може да се увеличи с течение на времето при многократно дозиране, особено при дози по-високи от 0,2 mg /kg/ден; поради това трябва да се има предвид по-чест мониторинг.

Тораземидът трябва да се използва с повишено внимание при кучета със захарен диабет. Препоръчва се проследяване на гликемията при диабетични животни преди и по време на лечението. При кучета с предшестващ електролитен и /или воден дисбаланс, това трябва да се коригира преди започване на лечение с тораземид.

Тъй като тораземидът увеличава жаждата, кучетата трябва да имат свободен достъп до прясна вода.

В случай на загуба на апетит и /или повръщане и /или летаргия или в случай на промяна на лечението трябва да се прецени бъбречната функция (уреята и креатинина в кръвта, както и съотношението протеин: креатинин в урината (UPC)).

В клинично теренно изпитване ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт е демонстрирана, когато се използва като първа линия на лечение. Преминването от лечение с алтернативен диуретик на лечение с този ветеринарен лекарствен продукт не е оценено и такава промяна трябва да се извърши само въз основа на преценка полза/ риск от отговорния ветеринарен лекар.

Безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт не са оценени за кучета с тегло по-малко от 2,5 kg. За тези животни да се използва само съгласно преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

Дъвчащите таблетки са овкусени.

Съхранявайте дъвчащите таблетки на място, недостъпно за животни, за да избегнете случайно поглъщане.

Специални предпазни мерки, които трябва да вземе лицето, прилагащо ветеринарния лекарствен продукт на животните:

Този ветеринарен лекарствен продукт може да предизвика повишено уриниране, жажда и /или стомашно-чревни смущения и/или хипотония и/или дехидратация при поглъщане. Всяка частично използвана таблетка трябва да бъде върната в блистерната опаковка и след това в оригиналната опаковка, за да се предотврати достъпът на деца. При случайно поглъщане, особено от дете незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката или етикета на продукта.

Този ветеринарен лекарствен продукт може да предизвика реакции на свръхчувствителност (алергични реакции) при лица, чувствителни към тораземид. Хора с установена свръхчувствителност към тораземид, към сулфонамиди или към някое от помощните вещества трябва да избягват контакт с ветеринарния лекарствен продукт. Ако се появят симптоми на алергия, потърсете медицинска помощ незабавно и етикета или листовката на лекаря.

Измийте ръцете си след прилагане на продукта.

### Бременност и лактация:

Безопасността на ветеринарният лекарствен продукт не е установена при бременност и лактация при кучета.

Употребата му не се препоръчва по време на бременност, лактация и при развъдни животни.

Лабораторните проучвания при плъхове и зайци показват фетотоксичност при токсични дози за майката.

### Взаимодействие с други ветеринарни лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:

Едновременното приложение на бримкови диуретици и НСПВС може да доведе до намален натриуретичен отговор.

Едновременната употреба с НСПВС, аминогликозиди или цефалоспорици може да увеличи риска от нефротоксичност и/или ототоксичност на тези лекарствени продукти.

Тораземидът може да антагонизира действието на пероралните хипогликемични средства.

Тораземидът може да увеличи риска от алергия към сулфонамиди.

В случаи на едновременно прилагане с кортикостероиди, ефектите от загубата на калий могат да бъдат засилени.

В случаи на едновременно прилагане с амфотерицин В може да се очаква повишен потенциал за нефротоксичност и интензификация на електролитния дисбаланс.

Не са съобщавани фармакокинетични взаимодействия след едновременното прилагане на тораземид с дигоксин; въпреки това хипокалиемията може да повиши (подчертае) аритмиите, индуцирани от дигоксин.

Тораземидът може да намали бъбречната екскреция на салицилатите, което води до повишен риск от токсичност.

Трябва да се внимава при прилагане на тораземид с други продукти с високо ниво на свързване с плазмените протеини. Тъй като свързването с протеини улеснява бъбречната секреция на тораземида, намаляването на свързването му поради изместване от друг продукт може да бъде причина за диуретична резистентност.

Едновременното прилагане на тораземид с други субстанции, които се метаболизират от групата 3A4 на цитохром P450 (напр. еналаприл, бупренорфин, доксициклин, циклоспорин) и 2E1 (изофлуран, севофлуран, теофилин) може да намали техния клирънс от системната циркулация.

Ефектът на антихипертензивните ветеринарни лекарствени продукти, особено инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) може да бъде потенциран при едновременното им приложение с тораземид.

### Предозиране:

След приложение на здрави кучета на 3 пъти и 5 пъти максималната доза в продължение на 5 последователни дни, последвано от 177 дни на прилагане на 3 пъти и 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична поддържаща доза са наблюдавани хистопатологични промени в бъбреците (интерстициално възпаление, дилатация на бъбречните тубули и субкапсулни цисти) в допълнение към ефектите, наблюдавани след приложението на препоръчителната доза (виж т. „Неблагоприятни реакции“). Бъбречните лезии са все още налични 28 дни след края на лечението. Микроскопските характеристики на лезиите предполагат протичащ регенеративен процес. Тези лезии най-вероятно могат да се считат за резултат от фармакодинамичния ефект (диуреза) и не са свързани с доказателства за гломерулосклероза или интерстициална фиброза. Преходни, зависими от дозата промени в надбъбречните жлези, състоящи се от минимална до умерена реактивна хипертрофия /хиперплазия (най-вероятно свързана с високото производство на алдостерон) са наблюдавани при кучета, лекувани с до 5 пъти най-високата препоръчителна терапевтична доза. Наблюдавано е и увеличение в серумната концентрация на албумин. При някои животни са наблюдавани промени в ЕКГ без никакви клинични признаци (увеличение на вълната Р и/или QT интервала) след прилагане на 5 пъти по-висока от препоръчителната доза. Не може да бъде изключена и причинна връзка към промените в стойностите на плазмените електролити.

След прилагане на 3 и 5 пъти над най-високата препоръчителна терапевтична доза при здрави кучета се наблюдава намаляване на апетита, което в някои случаи води до загуба на тегло.

В случай на предозиране, лечението трябва да бъде по преценка на отговорния ветеринарен лекар въз основа на показаните признаци.

## **7. Неблагоприятни реакции**

Кучета:

Много чести (повече от 1 на 10 третирани животни):
Бъбречна недостатъчност, Повишение на параметрите в бъбречната кръв, Промени в нивата на електролитите <sup>1</sup> , Хемоконцентрация
Чести (1 до 10 на 100 третирани животни):
Стомашно-чревни смущения <sup>2</sup> (напр. повръщане, диария), Полиурия, Инконтиненция на урина, Анорексия, Дехидратация, Загуба на тегло, Летаргия, Повишена жажда
С неопределена честота (не може да бъде определена с наличните данни):
Сухота на лигавицата (на устната кухина) <sup>3</sup> , Алкализирание на урината <sup>3</sup> , Намаляване на специфичното тегло на урината <sup>3</sup> , Повишаване на серумните концентрации на глюкозата и алдостерона <sup>3</sup> (обратимо)

<sup>1</sup> Промени в нивата на електролитите хлор, натрий, калий, фосфор, магнезий и калций.

<sup>2</sup> Тези признаци са епизодични.

<sup>3</sup> Реакции, съответстващи на фармакологичната активност на тораземида, наблюдавани при здрави кучета при препоръчаната доза.

Съобщаването на неблагоприятни реакции е важно. Това позволява непрекъснат мониторинг на безопасността на продукта. Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в тази листовка или мислите, че ветеринарния лекарствен продукт не действа, свържете се първо с Вашия ветеринарен лекар. Можете също да съобщавате неблагоприятни реакции на притежателя на разрешението за търговия или местния представител на притежателя на разрешението за търговия, като използвате данните за контакт в края на тази листовка или чрез Вашата национална система за съобщаване: <https://kvmp.bfsa.bg>.

## **8. Дозировка за всеки вид животно, начини и метод на приложение**

Перорално приложение.

Препоръчителната първоначална/поддържаща доза е от 0.13 до 0.25 mg тораземид/kg телесна маса/ден, веднъж дневно.

В случай на умерен или тежък белодробен оток тази доза може да бъде увеличена, ако е необходимо до 0.4 mg/kg телесна маса/ден веднъж дневно.

Дози от 0.26 mg/kg и по-високи трябва да се прилагат за период не по-голям от 5 дни. След този период дозата трябва да се намали до поддържаща доза и кучето трябва да бъде прегледано от лекуващия ветеринарен лекар.

Следната таблица показва схема за нагласяване на дозата при препоръчителното ниво от 0.13 до 0.4 mg/kg/ден:

Телесна маса на кучето (kg)	Брой и концентрация на дъвчащите таблетки Isemid, които да бъдат приложени	
	Първоначална/Поддържаща доза (0.13 до 0.25 mg/kg/ден)	Временно висока доза (0.26 до 0.40 mg/kg/ден)
	<b>1 mg</b>	
2.5 до 4	½	1
> 4 до 6	1	1 + ½
> 6 до 8	1 до 1 + ½	2 до 2 + ½
> 8 до 11.5	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	<b>2 mg</b>	
> 11.5 до 15	1 до 1 + ½	2
> 15 до 23	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
	<b>4 mg</b>	
> 23 до 30	1 до 1 + ½	2
> 30 до 40	1 + ½ до 2	2 + ½ до 3
> 40 до 60	2 до 2 + ½	3 до 4

Дозата трябва да се коригира така, че да се поддържа комфорта на пациента с внимание към бъбречната функция и състоянието на електролитите. След като са били контролирани признаците на конгестивна сърдечна недостатъчност и пациентът е стабилен, трябва да се продължи с най-ниската ефективна доза, ако се налага продължителна терапия с този диуретичен продукт.

#### **9. Съвети за правилното прилагане на продукта**

Ако дъвчащата таблетка не се приема спонтанно от кучето, може да се приложи с малко храна или директно в устата.

#### **10. Карентни срокове**

Не е приложимо.

#### **11. Специални условия за съхранение**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Този ветеринарен лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение. Да не се използва този ветеринарен лекарствен продукт след изтичане срока на годност, посочен върху картоната или блистера след „Exp“. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Останалите разполовени таблетки трябва да се съхраняват в блистера и да се дават при следващото приложение.

#### **12. Специални предпазни мерки при унищожаване**

Ветеринарните лекарствени продукти не трябва да бъдат изхвърляни чрез отпадни води или битови отпадъци.

Използвайте програми за връщане при унищожаването на неизползвани ветеринарни лекарствени продукти или остатъци от тях в съответствие с изискванията на местното законодателство и с всички приложими национални системи за събиране. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

Попитайте Вашия ветеринарен лекар или фармацевт как да унищожите ненужни ветеринарни лекарствени продукти.

### **13. Класификация на ветеринарните лекарствени продукти**

Да се отпуска само по лекарско предписание.

### **14. Номера на разрешението за търговия и размери опаковки**

Номера на разрешението за търговия: EU/2/18/232/001-006

Размери опаковки

Картонена кутия с 30 или 90 дъвчащи таблетки.

Всеки блистер съдържа 10 таблетки.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

### **15. Дата на последната редакция на текста**

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този ветеринарен лекарствен продукт може да намерите в базата данни на Съюза относно продуктите (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Данни за връзка**

Притежател на разрешението за търговия и данни за връзка за съобщаване на предполагаеми неблагоприятни реакции:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
France  
Tel: +800 35 22 11 51  
E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

Производител, отговарящ за освобождаването на партиди:

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
France

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

## **17. Допълнителна информация**

### Фармакодинамика

Тораземидът принадлежи към класа на пиридин -3-сулфониуреята на бримковите диуретици, наричани още високостепенни диуретици. Тораземидът има химическа структура между тази на бримковите диуретици (като фуросемид) и блокерите на Cl<sup>-</sup> канали.

Основното място на действие на тораземида е дебелият възходящ край на бримката на Henle, където той взаимодейства с котранспортера Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> + 2Cl<sup>-</sup>, локализиран в луминалната мембрана (от страната на урината) и блокира активната резорбция на натрий и хлор.

Следователно диуретичната активност на тораземида корелира по-добре със скоростта на екскрецията му в урината, отколкото с концентрацията в кръвта.

Тъй като възходящият край на веригата на Henle е непроницаем за водата, инхибирането на движението на Na<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup> от лумена към интерстициалното пространство увеличава концентрациите на йони в лумена и произвежда хипертоничен медуларен интерстициум. Следователно, резорбцията на водата от събирателния канал се инхибира и се увеличава обемът на водата от луминалната страна.

Тораземидът води до значително, зависимо от дозата повишаване на дебита на урината и екскреция на натрий и калий в урината.

Тораземидът има по-мощна и дългодействаща диуретична активност в сравнение с фуросемид.

### Фармакокинетика

При кучета, след еднократна интравенозна доза от 0,2 mg тораземид/kg телесна маса, средният общ клирънс е 22,1 ml/час/kg, със среден обем на разпределение от 166 ml/kg и среден терминален полуживот от около 6 часа. След перорално приложение на 0,2 mg тораземид/kg телесна маса абсолютната бионаличност е около 99%, базирано на данни за концентрацията плазма – време и 93%, базирано на данни за концентрацията урината – време.

Храненето значително е увеличило AUC<sub>0-∞</sub> на тораземида с 37% и е довело до леко забавено T<sub>max</sub>, но при гладуване и при хранене максималните концентрации (C<sub>max</sub>) са приблизително еднакви (2015 mcg/L срещу съответно 2221 mcg/L). Освен това, диуретичният ефект на тораземида е приблизително еднакъв при условия на хранене и гладуване. Следователно, ветеринарният лекарствен продукт може да се прилага с или без храна.

При кучета свързването с плазмените протеини е > 98%.

Голяма част от дозата (около 60%) се екскретира в урината като непроменено изходна субстанция. Делът на тораземида, отделян в урината е приблизително еднакъв при условия на гладуване или хранене (съответно 61% срещу 59%).

Идентифицирани са два метаболита (деалкилиран и хидроксилиран метаболит) в урината.

Изходната субстанция се метаболизира от семействата 3A4 и 2E1 на чернодробните цитохром P450 и в по-малка степен от 2C9.

Не се наблюдава натрупване на тораземид след повтарящо се еднократно дневно перорално прилагане в продължение на 10 дни, независимо от приложената доза (в границите от 0,1 до 0,4 mg/kg), дори при слабо надвишаване на дозата.