ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Isemid 1 mg comprimidos masticables para perros (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos masticables para perros (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos masticables para perros (> 23-60 kg)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene:

Sustancia activa:

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

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.
Comprimidos oblongos, ranurados, de color marrón. El comprimido puede dividirse en mitades.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Perros.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Para el tratamiento de los signos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo el edema pulmonar.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de insuficiencia renal.
No usar en casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión.
No usar concomitantemente con otros diuréticos de asa.
No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

La dosis inicial / de mantenimiento puede aumentarse temporalmente cuando el edema pulmonar se agrava, es decir, alcanza el estado de edema alveolar (ver sección 4.9).

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

En perros con edema pulmonar agudo de pulmón que requieran tratamiento de emergencia, debe considerarse primero el uso de medicamentos inyectables antes de comenzar la terapia oral con diuréticos.

La función renal (medición de la urea y la creatinina en sangre, así como del ratio proteína-creatinina (UPC) en orina), el estado de hidratación y el estado de los electrolitos séricos deben controlarse antes y durante el tratamiento a intervalos muy regulares de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio realizada por veterinario responsable (ver secciones 4.3 y 4.6 de la Ficha Técnica). La respuesta diurética a la torasemida puede aumentar con el tiempo si se administran dosis repetidas, en particular a dosis superiores a 0,2 mg / kg / día; por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente.

La torasemida debe utilizarse con precaución en casos de diabetes mellitus. En animales diabéticos se recomienda controlar la glucemia antes y durante el tratamiento. En perros con desequilibrio electrolítico y/o de agua preexistentes, debe corregirse esto antes del tratamiento con torasemida.

Dado que la torasemida aumenta la sed, los perros deben tener acceso libre al agua de bebida.
En caso de pérdida de apetito y / o vómitos y / o letargo o en caso de ajuste del tratamiento, se debe evaluar la función renal (urea y creatinina en sangre, así como la proporción de proteína-creatinina en orina (UPC)).

En un estudio clínico de campo, se demostró la eficacia de Isemid cuando se usó como tratamiento de primera elección. No se ha evaluado cuando se utiliza este medicamento veterinario como sustituto alternativo de otro diurético de asa y dicho cambio solo debe implementarse basándose en una evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable.

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del medicamento para perros que pesan menos de 2,5 kg. Para estos animales, utilizar solo de acuerdo con la evaluación beneficio / riesgo realizada por el veterinario responsable.

Los comprimidos están aromatizados.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Este medicamento puede causar un aumento de la micción, de la sed y / o trastornos gastrointestinales y/o hipotensión y/o deshidratación si es ingerido. Cualquier parte de comprimido utilizado debe devolverse al blíster y luego a la caja original para ayudar a prevenir el acceso de los niños. En caso de ingestión accidental, especialmente en niños, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Este medicamento veterinario puede causar reacciones de hipersensibilidad (alergia) en personas sensibilizadas a la torasemida. Las personas con hipersensibilidad conocida a la torasemida, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes, deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario. Si se producen síntomas de alergia, consulte con un médico y muéstrele el prospecto.

Lávese las manos después de su uso.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En un estudio clínico de campo se ha observado muy frecuentemente insuficiencia renal, incremento de los parámetros sanguíneos renales, hemoconcentración y alteraciones en los niveles de electrolitos (cloro, sodio, potasio, fósforo, magnesio, calcio).

Los siguientes síntomas clínicos se han observado frecuentemente: síntomas gastrointestinales episódicos como vómitos y diarrea, deshidratación, poliuria, polidipsia, incontinencia urinaria, anorexia, pérdida de peso y letargia.
Otros efectos consistentes con la actividad farmacológica de la torasemida se observaron en estudios preclínicos en perros sanos a la dosis recomendada, tales como sequedad de la mucosa de la cavidad oral, aumentos reversibles de las concentraciones séricas de glucosa y aldosterona, disminución de la gravedad específica de la orina y aumento del pH de la orina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:
- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Estudios de laboratorio en ratas y conejos han mostrado efectos tóxicos para el feto y tóxicos para la madre. Dado que no se ha establecido la seguridad del medicamento en las especies de destino, no se recomienda el uso del medicamento durante la gestación, la lactancia ni en animales reproductores.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración conjunta de diuréticos de asa y AINEs puede resultar en una disminución de la respuesta natriurética.
El uso concomitante con AINEs, aminoglucósidos o cefalosporinas puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y/o ototoxicidad de estos medicamentos.
La torasemida puede antagonizar la acción de los agentes hipoglucemiantes orales.
La torasemida puede aumentar el riesgo de alergia a sulfamidas.

En casos de administración concomitante con corticosteroides, los efectos de la pérdida de potasio pueden verse potenciados.
En casos de administración concomitante con anfotericina B, puede observarse un aumento del potencial de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio de electrólitos.

No se ha informado de interacciones farmacocinéticas después de la administración conjunta de torasemida con digoxina; sin embargo, la hipopotasemia puede aumentar las arritmias inducidas por la digoxina.

La torasemida puede reducir la excreción renal de salicilatos, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Se debe tener cuidado al administrar la torasemida con otras sustancias que posean gran capacidad por la unión a proteínas plasmáticas. Dado que la unión a las proteínas facilita la secreción renal de la torasemida, una disminución en la unión debida al desplazamiento por otra sustancia puede ser una causa de resistencia diurética.

La administración concomitante de la torasemida con sustancias metabolizadas por el citocromo P450 familias 3A4 (por ejemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) y 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) puede disminuir su aclaramiento de la circulación sistémica.
El efecto de los medicamentos antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede potenciarse cuando se administran conjuntamente con la torasemida.

4.9 Posología y vía de administración

Vía oral.

La dosis inicial/mantenimiento recomendada es de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/ kg/día, una vez al día.
En caso de edema pulmonar moderado o grave, esta dosis puede aumentarse, en caso necesario, hasta una dosis máxima de 0,4 mg/kg/día una vez al día.

Dosis de 0,26 mg/kg y superiores solo deben administrarse durante un máximo de 5 días. Tras este periodo, la dosis debe reducirse a la dosis de mantenimiento y el veterinario debe evaluar al perro en unos pocos días.

La siguiente tabla muestra el esquema de ajuste de la dosis dentro del rango de dosis recomendado de 0,13 a 0,4 mg / kg / día:

Peso del perro (kg)	**Número y concentración de los comprimidos de Isemid a administrar**	
	Dosis Inicial/Mantenimiento (0,13 a 0,25 mg/kg/día)	**Dosis alta temporal** (0,26 a 0,40 mg/kg/día)
	1 mg	
2,5 a 4	½	1
> 4 a 6	1	1 + ½
> 6 a 8	De 1 a 1 + ½	De 2 a 2 + ½
> 8 a 11,5	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	2 mg	
> 11,5 a 15	De 1 a 1 + ½	2
> 15 a 23	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	4 mg	
> 23 a 30	De 1 a 1 + ½	2
> 30 a 40	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
> 40 a 60	De 2 a 2 + ½	De 3 a 4

La dosis debe ajustarse para mantener la comodidad del perro con atención al estado de la función renal y al nivel de electrolitos. Una vez que los signos de insuficiencia cardíaca congestiva han sido controlados y el perro está estable, si se requiere un tratamiento diurético a largo plazo con este medicamento, se debe continuar con la dosis efectiva más baja.

Si el perro no toma espontáneamente el comprimido, también se puede administrar con comida o directamente en la boca.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

Tras la administración a perros sanos de 3 veces y 5 veces la dosis máxima durante 5 días consecutivos, seguido de 177 administraciones diarias de 3 veces y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada para el mantenimiento, se observaron cambios histopatológicos en riñones (inflamación intersticial, dilatación de los túbulos renales y quistes subcapsulares) además de los efectos observados tras la administración de la dosis recomendada (ver sección 4.6). Las lesiones renales todavía estaban presentes 28 días después del final del tratamiento. Las características microscópicas de las lesiones sugieren un proceso de reparación en curso. Estas lesiones probablemente deban considerarse como resultado del efecto farmacodinámico (diuresis) y no se asocien con evidencia de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial. Se observaron alteraciones transitorias de la respuesta a la dosis en las glándulas suprarrenales, que consistieron en hipertrofia / hiperplasia reactiva mínima a moderada, presumiblemente relacionada con una alta producción de aldosterona, en los perros tratados con hasta 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada. Se observó un aumento en la concentración sérica de albúmina. Se observaron alteraciones en el ECG sin ningún síntoma clínico (aumento de la onda P y / o intervalo QT) en algunos animales después de la

administración de 5 veces la dosis más alta recomendada. No se puede excluir el papel causal de los cambios en los valores de los electrólitos en plasma.
Después de la administración de 3 y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada a perros sanos, se observó una disminución del apetito que llevó a una pérdida de peso en algunos casos.

En caso de sobredosis, el tratamiento sería a discreción del veterinario responsable, según los síntomas que se presenten.

4.11 Tiempo(s) de espera

No procede.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, diuréticos potentes, sulfamidas
Código ATC vet: QC03CA04

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La torasemida es un diurético de asa de la clase piridina-3-sulfonilurea, también llamados diuréticos de techo alto. La torasemida tiene una estructura química entre los diuréticos de asa (como la furosemida) y los bloqueantes del canal de Cl.
El sitio de acción primario de la torasemida es la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde interactúa con el co-transportador Na^+ - K^+- $2Cl^-$, localizado en la membrana luminal (lado de la orina) y bloquea la reabsorción activa de sodio y cloruro. Por lo tanto, la actividad diurética de la torasemida se correlaciona mejor con el nivel de excreción de torasemida en orina que con la concentración en sangre.
Dado que la parte ascendente del asa de Henle es impermeable al agua, la inhibición del movimiento de Na+ y Cl^- desde la luz al espacio intersticial aumenta la concentración de iones en la luz y produce un intersticio medular hipertónico. En consecuencia, se inhibe la reabsorción de agua desde el conducto colector y aumenta el volumen de agua en el lado luminal.
La torasemida causa un aumento dosis-dependiente significativo en el flujo de orina y en la excreción urinaria de sodio y potasio. La torasemida tiene una actividad diurética más potente y de acción más prolongada que la furosemida.

5.2 Datos farmacocinéticos

En perros, después de una dosis intravenosa única de 0,2 mg de torasemida / kg de peso, el aclaramiento total medio fue de 22,1 ml / h / kg, con un volumen medio de distribución de 166 ml / kg y una semivida terminal media de aproximadamente 6 horas. Después de la administración oral de 0,2 mg de torasemida / kg de peso, la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 99% en base a los datos de concentración plasmática en el tiempo y del 93% según los datos de concentración urinaria en el tiempo.
La alimentación aumentó significativamente el AUC0-α de torasemida en un 37% y retrasó ligeramente la Tmax, pero en condiciones de ayuno y alimentación las concentraciones máximas (Cmax) son aproximadamente las mismas (2015 µg / L frente a 2221 µg / L, respectivamente). Además, el efecto diurético de la torasemida es aproximadamente el mismo en condiciones de alimentación y ayuno. En consecuencia, el medicamento se puede administrar con o sin alimentos.

En perros, la unión a proteínas plasmáticas es > 98%.
Una gran parte de la dosis (aproximadamente el 60%) se excreta en orina sin metabolizar. La proporción de torasemida excretada en orina es aproximadamente la misma en condiciones de ayuno o alimentación (61% vs. 59% respectivamente).
Se han identificado dos metabolitos (un metabolito desalquilado y uno hidroxilado) en orina. La sustancia original es metabolizada por las familias 3A4 y 2E1 del citocromo P450 hepático, y en menor medida por 2C9.

No se observa acumulación de torasemida después de la administración oral una vez al día repetida durante 10 días, independientemente de la dosis administrada (que varía de 0,1 a 0,4 mg / kg), incluso habiéndose observado una ligera proporcionalidad supra dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona (K30)
Aroma de hígado de cerdo en polvo
Azúcar compresible
Crospovidona (tipo B)
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades principales

No procede.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.
Cualquier parte del comprimido deberá conservarse en el blíster y administrarse en la siguiente administración.
Mantener los comprimidos fuera del alcance de los animales para evitar una ingestión accidental.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Blíster de poliamida/aluminio/PVC, termosellado con una lámina de aluminio (cada blíster contiene 10 comprimidos) en una caja de cartón.

Todas las dosificaciones están disponibles en los siguientes tamaños de envase:
Tamaños de envase de 30 o 90 comprimidos

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/2/18/232/001 – 006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/01/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (http://www.ema.europa.eu/).

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francia

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

En el prospecto impreso del medicamento debe constar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación de ese lote concreto.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A SU DISPENSACIÓN Y USO

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

C. DECLARACIÓN DE LOS LMR

No procede.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ENVASE PRIMARIO

Caja de cartón (30 comprimidos)
Caja de cartón (90 comprimidos)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Isemid 1 mg comprimidos masticables para perros (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos masticables para perros (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos masticables para perros (> 23-60 kg)

torasemida

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA SUSTANCIA ACTIVA

Cada comprimido masticable contiene:
1 mg de torasemida
2 mg de torasemida
4 mg de torasemida

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable

4. TAMAÑO DEL ENVASE

30 comprimidos masticables
90 comprimidos masticables

5. ESPECIES DE DESTINO

Perros

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

7. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Vía oral.

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

9. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI PROCEDE(N)

Lea el prospecto antes de usar.

10. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {mes/año}

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Cualquier parte del comprimido deberá conservarse en el blíster y administrarse en la siguiente administración.
Mantener fuera del alcance de los animales.

12. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Eliminación: lea el prospecto.

13. LA MENCIÓN "USO VETERINARIO", Y LAS CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO, SI PROCEDE

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

14. ADVERTENCIA ESPECIAL QUE INDIQUE "MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

16. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

17. NÚMERO DE LOTE DE FABRICACIÓN

Lote {número}

DATOS MÍNIMOS QUE DEBERÁN FIGURAR EN BLISTERS O TIRAS

Blíster

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Isemid 1 mg comprimidos masticables
Isemid 2 mg comprimidos masticables
Isemid 4 mg comprimidos masticables

torasemida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. LA MENCIÓN "USO VETERINARIO"

Uso veterinario.

B. PROSPECTO

PROSPECTO:
Isemid 1 mg comprimidos masticables para perros (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos masticables para perros (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos masticables para perros (> 23-60 kg)

1. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DEL FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES, EN CASO DE QUE SEAN DIFERENTES

Titular de la autorización de comercialización:
Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francia

Fabricante responsable de la liberación del lote:
Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
France

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

2. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Isemid 1 mg comprimidos masticables para perros (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos masticables para perros (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos masticables para perros (> 23-60 kg)
torasemida

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA(S) SUSTANCIA(S) ACTIVA(S) Y OTRA(S) SUSTANCIA(S)

Cada comprimido masticable contiene:

Sustancia activa:

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

Los comprimidos son de color marrón, oblongos, masticables y pueden dividirse en mitades.

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Para el tratamiento de los signos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo el edema pulmonar.

5. CONTRAINDICACIONES

No usar en casos de insuficiencia renal.
No usar en casos de deshidratación, hipovolemia o hipotensión.
No usar concomitantemente con otros diuréticos de asa.
No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

6. REACCIONES ADVERSAS

En un estudio clínico de campo se ha observado muy frecuentemente insuficiencia renal, incremento de los parámetros sanguíneos renales, hemoconcentración y alteraciones en los niveles de electrolitos (cloro, sodio, potasio, fósforo, magnesio, calcio).

Los siguientes síntomas clínicos se han observado frecuentemente: síntomas gastrointestinales episódicos como vómitos y diarrea, deshidratación, poliuria, polidipsia, incontinencia urinaria, anorexia, pérdida de peso y letargia.

Otros efectos consistentes con la actividad farmacológica de la torasemida se observaron en estudios preclínicos en perros sanos a la dosis recomendada, tales como sequedad de la mucosa de la cavidad oral, aumentos reversibles de las concentraciones séricas de glucosa y aldosterona, disminución de la gravedad específica de la orina y aumento del pH de la orina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:
- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa algún efecto adverso, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, le rogamos informe del mismo a su veterinario.

7. ESPECIES DE DESTINO

Perros.

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

La dosis inicial/mantenimiento recomendada es de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/ kg/día, una vez al día.
En caso de edema pulmonar moderado o grave, esta dosis puede aumentarse, en caso necesario, hasta una dosis máxima de 0,4 mg/kg/día una vez al día.

Dosis de 0,26 mg/kg y superiores solo deben administrarse durante un máximo de 5 días. Tras este periodo, la dosis debe reducirse a la dosis de mantenimiento y el veterinario debe evaluar al perro en unos pocos días.

La siguiente tabla muestra el esquema de ajuste de la dosis dentro del rango de dosis recomendado de 0,13 a 0,4 mg / kg / día:

Peso del perro (kg)	Número y concentración de los comprimidos de Isemid a administrar	
	Dosis Inicial/Mantenimiento (0,13 a 0,25 mg/kg/día)	**Dosis alta temporal** (0,26 a 0,40 mg/kg/día)
	1 mg	
2,5 a 4	½	1
> 4 a 6	1	1 + ½
> 6 a 8	De 1 a 1 + ½	De 2 a 2 + ½
> 8 a 11,5	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	2 mg	
> 11,5 a 15	De 1 a 1 + ½	2
> 15 a 23	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
	4 mg	
> 23 a 30	De 1 a 1 + ½	2
> 30 a 40	De 1 + ½ a 2	De 2 + ½ a 3
> 40 a 60	De 2 a 2 + ½	De 3 a 4

La dosis debe ajustarse para mantener la comodidad del perro con atención al estado de la función renal y al nivel de electrolitos. Una vez que los signos de insuficiencia cardíaca congestiva han sido controlados y el perro está estable, si se requiere un tratamiento diurético a largo plazo con este medicamento, se debe continuar con la dosis efectiva más baja.

9. INSTRUCCIONES PARA UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Si el perro no toma espontáneamente el comprimido, también se puede administrar con comida o directamente en la boca.

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

No procede.

11. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la caja o en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

Cualquier parte del comprimido deberá conservarse en el blíster y administrarse en la siguiente administración.

Mantener los comprimidos fuera del alcance de los animales para evitar una ingestión accidental.

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

La dosis inicial / de mantenimiento puede aumentarse temporalmente cuando el edema pulmonar se agrava, es decir, alcanza el estado de edema alveolar (ver sección "Posología para cada especie, modo y vía de administración").

Precauciones especiales para su uso en animales:
En perros con edema pulmonar agudo de pulmón que requieran tratamiento de emergencia, debe considerarse primero el uso de medicamentos inyectables antes de comenzar la terapia oral con diuréticos.

La función renal (medición de la urea y la creatinina en sangre, así como del ratio proteína-creatinina (UPC) en orina), el estado de hidratación y el estado de los electrolitos séricos deben controlarse antes y durante el tratamiento a intervalos muy regulares de acuerdo con la evaluación riesgo-beneficio realizada por veterinario responsable (ver secciones 4.3 y 4.6 de la Ficha Técnica). La respuesta diurética a la torasemida puede aumentar con el tiempo si se administran dosis repetidas, en particular a dosis superiores a 0,2 mg / kg / día; por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente.
La torasemida debe utilizarse con precaución en casos de diabetes mellitus. En animales diabéticos se recomienda controlar la glucemia antes y durante el tratamiento. En perros con desequilibrio electrolítico y/o de agua preexistentes, debe corregirse esto antes del tratamiento con torasemida.

Dado que la torasemida aumenta la sed, los perros deben tener acceso libre al agua de bebida.
En caso de pérdida de apetito y / o vómitos y / o letargo o en caso de ajuste del tratamiento, se debe evaluar la función renal (urea y creatinina en sangre, así como la proporción de proteína-creatinina en orina (UPC)).

En un estudio clínico de campo, se demostró la eficacia de Isemid cuando se usó como tratamiento de primera elección. No se ha evaluado cuando se utiliza este medicamento veterinario como sustituto alternativo de otro diurético de asa y dicho cambio solo debe implementarse basándose en una evaluación riesgo-beneficio realizada por el veterinario responsable.

No se han evaluado la seguridad y la eficacia del medicamento para perros que pesan menos de 2,5 kg. Para estos animales, utilizar solo de acuerdo con la evaluación beneficio / riesgo realizada por el veterinario responsable.

Los comprimidos están aromatizados.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales:
Este medicamento puede causar un aumento de la micción, de la sed y / o trastornos gastrointestinales y/o hipotensión y/o deshidratación si es ingerido. Cualquier parte de comprimido utilizado debe devolverse al blíster y luego a la caja original para ayudar a prevenir el acceso de los niños. En caso de ingestión accidental, especialmente en niños, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

Este medicamento veterinario puede causar reacciones de hipersensibilidad (alergia) en personas sensibilizadas a la torasemida. Las personas con hipersensibilidad conocida a la torasemida, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes, deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario. Si se producen síntomas de alergia, consulte con un médico y muéstrele el prospecto.

Lávese las manos después de su uso.

Gestación y lactancia:
Estudios de laboratorio en ratas y conejos han mostrado efectos tóxicos para el feto y tóxicos para la madre. Dado que no se ha establecido la seguridad del medicamento en las especies de destino, no se recomienda el uso del medicamento durante la gestación, la lactancia ni en animales reproductores.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
La administración conjunta de diuréticos de asa y AINEs puede resultar en una disminución de la respuesta natriurética.
El uso concomitante con AINEs, aminoglucósidos o cefalosporinas puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y/o ototoxicidad de estos medicamentos.
La torasemida puede antagonizar la acción de los agentes hipoglucemiantes orales.
La torasemida puede aumentar el riesgo de alergia a sulfamidas.

En casos de administración concomitante con corticosteroides, los efectos de la pérdida de potasio pueden verse potenciados.
En casos de administración concomitante con anfotericina B, puede observarse un aumento del potencial de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio de electrólitos.

No se ha informado de interacciones farmacocinéticas después de la administración conjunta de torasemida con digoxina; sin embargo, la hipopotasemia puede aumentar las arritmias inducidas por la digoxina.
La torasemida puede reducir la excreción renal de salicilatos, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.
Se debe tener cuidado al administrar torasemida con otras sustancias que posean gran capacidad por la unión a proteínas plasmáticas. Dado que la unión a proteínas facilita la secreción renal de la torasemida, una disminución en la unión debida al desplazamiento por otra sustancia puede ser una causa de resistencia diurética.
La administración concomitante de la torasemida con sustancias metabolizadas por el citocromo P450 familias 3A4 (por ejemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) y 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) puede disminuir su aclaramiento de la circulación sistémica.
El efecto de los medicamentos antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), puede potenciarse cuando se administran conjuntamente con la torasemida.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):
Tras la administración a perros sanos de 3 veces y 5 veces la dosis máxima durante 5 días consecutivos, seguido de 177 administraciones diarias de 3 veces y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada para el mantenimiento, se observaron cambios histopatológicos en riñones (inflamación intersticial, dilatación de los túbulos renales y quistes subcapsulares) además de los efectos observados tras la administración de la dosis recomendada (ver sección 4.6). Las lesiones renales todavía estaban presentes 28 días después del final del tratamiento. Las características microscópicas de las lesiones sugieren un proceso de reparación en curso. Estas lesiones probablemente deban considerarse como resultado del efecto farmacodinámico (diuresis) y no se asocien con evidencia de glomeruloesclerosis o fibrosis intersticial. Se observaron alteraciones transitorias de la respuesta a la dosis en las glándulas suprarrenales, que consistieron en hipertrofia / hiperplasia reactiva mínima a moderada, presumiblemente relacionada con una alta producción de aldosterona, en los perros tratados con hasta 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada. Se observó un aumento en la concentración sérica de albúmina. Se observaron alteraciones en el ECG sin ningún síntoma clínico (aumento de la onda P y / o intervalo QT) en algunos animales después de la administración de 5 veces la dosis más alta recomendada. No se puede excluir el papel causal de los cambios en los valores de los electrólitos en plasma.
Después de la administración de 3 y 5 veces la dosis terapéutica más alta recomendada a perros sanos, se observó una disminución del apetito que llevó a una pérdida de peso en algunos casos.

En caso de sobredosis, el tratamiento sería a discreción del veterinario responsable, según los síntomas que se presenten.

13. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO NO UTILIZADO O, EN SU CASO, LOS RESIDUOS DERIVADOS DE SU USO

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

14. FECHA EN QUE FUE APROBADO EL PROSPECTO POR ÚLTIMA VEZ

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (http://www.ema.europa.eu/).

15. INFORMACIÓN ADICIONAL

Tamaños de envase
Cada blíster contiene 10 comprimidos y se envasa en una caja de cartón.
Todas las dosificaciones están disponibles en formatos de 30 y 90 comprimidos.
Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Propiedades farmacodinámicas
La torasemida es un diurético de asa de la clase piridina-3-sulfonilurea, también llamados diuréticos de techo alto. La torasemida tiene una estructura química entre los diuréticos de asa (como la furosemida) y los bloqueantes del canal de Cl.
El sitio de acción primario de la torasemida es la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, donde interactúa con el co-transportador Na^+ - K^+- $2Cl^-$, localizado en la membrana luminal (lado de la orina) y bloquea la reabsorción activa de sodio y cloruro. Por lo tanto, la actividad diurética de la torasemida se correlaciona mejor con el nivel de excreción de torasemida en orina que con la concentración en sangre.
Dado que la parte ascendente del asa de Henle es impermeable al agua, la inhibición del movimiento de Na+ y Cl- desde la luz al espacio intersticial aumenta la concentración de iones en la luz y produce un intersticio medular hipertónico. En consecuencia, se inhibe la reabsorción de agua desde el conducto colector y aumenta el volumen de agua en el lado luminal.
La torasemida causa un aumento dosis-dependiente significativo en el flujo de orina y en la excreción urinaria de sodio y potasio. La torasemida tiene una actividad diurética más potente y de acción más prolongada que la furosemida.

Datos farmacocinéticos
En perros, después de una dosis intravenosa única de 0,2 mg de torasemida / kg de peso, el aclaramiento total medio fue de 22,1 ml / h / kg, con un volumen medio de distribución de 166 ml / kg y una semivida terminal media de aproximadamente 6 horas. Después de la administración oral de 0,2 mg de torasemida / kg de peso, la biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 99% en base a los datos de concentración plasmática en el tiempo y del 93% según los datos de concentración urinaria en el tiempo.
La alimentación aumentó significativamente el AUC0-α de torasemida en un 37% y retrasó ligeramente la Tmax, pero en condiciones de ayuno y alimentación las concentraciones máximas (Cmax) son aproximadamente las mismas (2015 µg / L frente a 2221 µg / L, respectivamente). Además, el efecto diurético de la torasemida es aproximadamente el mismo en condiciones de alimentación y ayuno. En consecuencia, el medicamento se puede administrar con o sin alimentos.

En perros, la unión a proteínas plasmáticas es > 98%.
Una gran parte de la dosis (aproximadamente el 60%) se excreta en orina sin metabolizar. La proporción de torasemida excretada en orina es aproximadamente la misma en condiciones de ayuno o alimentación (61% vs. 59% respectivamente).

Se han identificado dos metabolitos (un metabolito desalquilado y uno hidroxilado) en orina. La sustancia original es metabolizada por las familias 3A4 y 2E1 del citocromo P450 hepático, y en menor medida por 2C9.
No se observa acumulación de torasemida después de la administración oral una vez al día repetida durante 10 días, independientemente de la dosis administrada (que varía de 0,1 a 0,4 mg / kg), incluso habiéndose observado una ligera proporcionalidad supra dosis.