

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Isemid 1 mg comprimate masticabile pentru câini (2.5-11.5 kg)  
Isemid 2 mg comprimate masticabile pentru câini (>11.5-23 kg)  
Isemid 4 mg comprimate masticabile pentru câini (>23-60 kg)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține:

### Substanță activă:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidă
Isemid 2 mg	2 mg torasemidă
Isemid 4 mg	4 mg torasemidă

### Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.

Comprimate maron, alungite, marcate. Comprimatul poate fi divizat în jumătăți.

## 4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

### 4.1 Specii țintă

Câini.

### 4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Pentru tratamentul semnelor clinice, incluzând edemul pulmonar, asociate insuficienței cardiace congestive la câini.

### 4.3 Contraindicații

A nu se utiliza în cazul insuficienței renale.

A nu se utiliza în cazul deshidratării severe, hipovolemiei sau hipotensiunii arteriale.

A nu se utiliza concomitent cu alte diuretice de ansă.

A nu se utiliza în cazul hipersensibilității la substanța activă sau oricare dintre excipienți.

### 4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Doza inițială/de întreținere poate fi crescută atunci când edemul pulmonar devine mai sever, cum este cazul în care ajunge în stadiul de edem alveolar (vezi și secțiunea 4.9).

### 4.5 Precauții speciale pentru utilizare

#### Precauții speciale pentru utilizare la animale

La câinii care prezintă un edem pulmonar acut ce necesită tratament de urgență, utilizarea de medicamente injectabile trebuie luată în considerare inițial înainte de începerea terapiei diuretice orale.

Funcția renală (măsurarea valorilor ureei și creatininei din sânge, precum și a raportului dintre proteinele urinare : creatinină (UPC), starea de hidratare și starea electroliților serici, trebuie monitorizați înainte și în timpul tratamentului la intervale foarte regulate, în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil (vezi pct. 4.3 și 4.6 din RCP). Răspunsul diuretic la torasemidă poate crește în timp după administrarea repetată, în special la doze mai mari de 0,2 mg / kg și zi; prin urmare, ar trebui avută în vedere monitorizarea mai frecventă.

Torasemida trebuie utilizată cu prudență în cazurile de diabet zaharat. Monitorizarea glicemiei la animalele cu diabet zaharat este recomandată înainte și în timpul tratamentului. La câinii cu dezechilibru electrolitic preexistent și / sau de apă, acest lucru trebuie corectat înainte de tratamentul cu torasemidă.

Deoarece torasemida crește setea, câinii trebuie să aibă acces liber la apă proaspătă. În cazul pierderii poftei de mâncare și / sau vărsăturilor și / sau letargiei sau în cazul ajustării tratamentului, trebuie evaluată funcția renală (ureea și creatinina din sânge, precum și raportul dintre proteinele urinare : creatinină (UPC)).

Într-un studiu clinic, Isemid și-a demonstrat eficacitatea atunci când este utilizat ca tratament de primă intenție. Deoarece în cadrul acestui studiu nu a fost evaluată înlocuirea unui diuretic de ansă alternativ cu acest produs medicinal veterinar, o astfel de modificare ar trebui pusă în aplicare numai pe baza unei evaluări a raportului beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Siguranța și eficacitatea produsului nu a fost evaluată pentru câinii cântărind mai puțin de 2.5 kg. În cazul acestor animale, utilizați numai pe baza unei evaluări raportului beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Comprimatele sunt aromate.

#### Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Acest produs medicinal veterinar poate determina poliurie, creșterea setei și / sau tulburări gastro-intestinale și / sau hipotensiune arterială și / sau deshidratare dacă este ingerat. Orice comprimate parțial utilizate trebuie repuse în blister și apoi în cutia originală pentru a împiedica accesul copiilor. În caz de ingestie accidentală, în special de către copii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta.

Acest produs medicinal veterinar poate provoca reacții de hipersensibilitate (alergice) la persoanele sensibile la torasemidă. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la torasemidă, la sulfonamide sau la oricare dintre excipienți trebuie să evite contactul cu medicamentul de uz veterinar. Dacă apar simptome de alergii, solicitați sfatul medicului și arătați ambalajul produsului medicului.

Spălați mâinile după utilizare.

#### **4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)**

Într-un studiu clinic, s-au observat foarte frecvent insuficiență renală, o creștere a parametrilor sanguini renali, hemoconcentrație și modificarea nivelurilor de electroliți (clorură, sodiu, potasiu, fosfor, magneziu, calciu).

Frecvent s-au observat următoarele semne clinice: simptome gastrointestinale pasagere cum ar fi vomă și diareea, deshidratare, poliurie, polidipsie, incontinență urinară, anorexie, scăderea în greutate și letargie.

Alte efecte asociate cu activitatea farmacologică a torasemidei au fost observate în studiile preclinice la câinii sănătoși la doza recomandată, cum ar fi usacrea mucoasei cavității bucale, creșteri reversibile ale concentrațiilor serice ale glucozei și aldosteronului, scăderea densității urinei și creșterea pH-ului urinei.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv rapoartele izolate)

#### **4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat**

Studiile de laborator pe șobolani și iepuri au arătat fetotoxicitate la doze maternotoxice. Deoarece siguranța produsului nu a fost stabilită la speciile țintă, utilizarea produsului nu este recomandată în cazul animalelor gestante, în lactație sau în cazul celor de reproducție.

#### **4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune**

Administrarea simultană cu diuretice de ansă sau AINS poate duce la scăderea răspunsului natriuretic.

Utilizarea concomitentă cu AINS, aminoglicozide sau cefalosporine poate crește riscul de nefrotoxicitate și/sau ototoxicitate al respectivelor produse medicinale.

Torasemida poate antagoniza acțiunea agenților hipoglicemici orali.

Torasemida poate crește riscul apariției alergiei la sulfonamide.

În cazul administrării concomitente cu corticosteroizi, efectele pierderii de potasiu pot fi potențate.

În cazul administrării concomitente cu amfotericină B, se observă creșterea potențialului de nefrotoxicitate și intensificarea dezechilibrului electrolitic.

Nu au fost raportate interacțiuni farmacocinetice consecutiv administrării concomitente a torasemidei cu digoxina; totuși hipopotasiemia poate intensifica aritmiile digitalic-induse.

Torasemida poate reduce excreția renală de salicilați ducând la creșterea riscului de toxicitate.

Trebuie să se acorde atenție administrării torasemidei împreună cu alte medicamente de uz veterinar legate puternic de proteinele plasmatică. Deoarece legarea de proteine facilitează secreția renală a torasemidei, o scădere a legării datorată deplasării cu un alt produs medicinal veterinar poate fi o cauză a rezistenței diuretice.

Administrarea concomitentă a torasemidei cu alte medicamente de uz veterinar metabolizate prin intermediul citocromului P450 familiile 3A4 (de exemplu: enalapril, buprenorfină, doxiciclină, ciclosporină) și 2E1 (izofluran, sevofluran, teofilină) pot scădea clearance-ul acestora din circulația sistemică.

Efectul medicamentelor antihipertensive de uz veterinar, în special inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), poate fi potențat atunci când este administrat concomitent cu torasemida.

#### **4.9 Cantități de administrat și calea de administrare**

Administrare orală.

Doza recomandată inițială/de întreținere este de 0.13 până la 0.25 mg torasemidă/kg greutate corporală/zi, o dată pe zi.

În cazul edemului pulmonar moderat sau sever, aceasta doză poate fi crescută dacă este necesar până la doza maximă de 0.4 mg/kg greutate corporală/zi, o dată pe zi.

Dozele de 0.26 mg/kg și mai mari trebuie administrate pe o perioadă maximă de 5 zile. După această perioadă, doza trebuie redusă la doza de întreținere și câinele trebuie evaluat de medicul veterinar în câteva zile.

Tabelul următor arată schema de ajustare a dozei în cadrul domeniului recomandat de doze între 0.13 to 0.4 mg/kg/zi:

Greutatea câinelui (kg)	Numărul și concentrația comprimatelor de Isemid de administrat	
	Doza inițială/de întreținere (0.13 până la 0.25 mg/kg/zi)	Doza temporară mărită (0.26 până la 0.40 mg/kg/zi)
	<b>1 mg</b>	
2.5 până la 4	$\frac{1}{2}$	1
>4 până la 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
>6 până la 8	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	Între 2 și $2 + \frac{1}{2}$
>8 până la 11.5	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
	<b>2 mg</b>	
>11.5 până la 15	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	2
>15 până la 23	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
	<b>4 mg</b>	
>23 până la 30	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	2
>30 până la 40	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
>40 până la 60	Între 2 și $2 + \frac{1}{2}$	Între 3 și 4

Doza trebuie ajustată pentru a menține confortul pacientului, acordând atenție funcției renale și statusului electroliților. Odată ce semnele de insuficiență cardiacă congestivă au fost controlate și pacientul este stabil, trebuie continuat cu doza cea mai mică, dacă este necesară o terapie pe termen lung cu acest medicament.

În cazul în care comprimatul nu este ingerat în mod spontan de către câine, poate fi administrat de asemenea împreună cu hrană sau direct în gura câinelui.

#### 4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

După administrarea la câini sănătoși de 3 ori și de 5 ori doza maximă timp de 5 zile consecutive, urmată de 177 administrări zilnice de 3 ori și de 5 ori doza cea mai mare recomandată pentru întreținere, modificări histopatologice la nivelul rinichilor (inflamație interstițială, dilatarea tubulilor renale și chisturi subcapsulare), au fost reținute în plus față de efectele observate după administrarea dozei recomandate (vezi secțiunea 4.6). Leziunile renale au fost încă prezente la 28 de zile după terminarea tratamentului. Caracteristicile microscopice ale leziunilor sugerează un proces de reparație continuă. Aceste leziuni pot fi cel mai probabil considerate ca urmare a efectului farmacodinamic (diureză) și nu au fost asociate cu dovezi de glomeruloscleroză sau fibroză interstițială. Modificările tranzitorii ale dozei la nivelul glandelor suprarenale, constând în hipertrofie reactivă / hiperplazie minimă până la moderată, probabil legate de producția crescută de aldosteron, au fost observate la câinii tratați cu până la 5 ori mai mare decât doza recomandată terapeutic. S-a observat o creștere a concentrației plasmatică a albuminei. Modificările ECG fără semne clinice (creșterea valorii P și / sau a intervalului QT) au fost observate la unele animale după administrarea de 5 ori mai mare doza recomandată. Nu poate fi exclus rolul cauzal al modificărilor valorilor electrolitului plasmatic.

După administrarea de 3 și 5 ori mai mare a dozei terapeutice recomandată la câinii sănătoși, s-a observat o scădere a poftei de mâncare, ceea ce a dus la scăderea în greutate în unele cazuri.

În caz de supradozare, tratamentul va fi instituit de medicul veterinar responsabil, pe baza semnelor observate.

#### 4.11 Timp de așteptare

Nu este cazul.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: sistemul cardiovascular, diuretice de ansă cu acțiune intensă, sulfonamide simple.

Cod ATCvet: QC03CA04.

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Torasemida este un diuretic de ansă ce aparține clasei piridină-3-sulfoniluree, numită și diuretice cu acțiune intensă. Torasemida are o structură chimică între cele ale diureticelor de ansă (cum ar fi furosemidul) și blocanții canalelor de Cl.

Locul primar de acțiune al torasemidei este porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle, unde interacționează cu cotransporterul Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - 2Cl<sup>-</sup> localizat în membrana luminală (partea cu urina) și blochează reabsorbția activă de sodiu și clorură. Prin urmare, activitatea diuretică a torasemidei se corelează mai bine cu rata de excreție a torasemidei în urină decât cu concentrația din sânge.

Deoarece porțiunea ascendentă a ansei Henle este impermeabilă la apă, inhibarea simportului (inhibarea transferului Na<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup> din lumen în spațiul interstițial) crește concentrațiile de ioni în lumen și produce un interstițiu medular hipertonic. În consecință, reabsorbția apei din tubulul colector este inhibată și volumul de apă din partea luminală este crescut.

Torasemida determină o creștere semnificativă dependentă de doză a fluxului de urină și a excreției urinare de sodiu și potasiu. Torasemida are o activitate mai puternică, cu durată mai lungă de acțiune decât furosemidul.

### 5.2 Particularități farmacocinetice

La câini, după administrarea unei doze unice intravenoase de 0,2 mg torasemid/kg greutate corporală, clearance-ul total mediu a fost de 22,1 mL/h/kg, cu un volum mediu de distribuție de 166 mL/kg și un timp mediu de înjumătățire terminal de aproximativ 6 ore. După administrarea orală de 0,2 mg torasemidă/kg greutate corporală, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 99% pe baza datelor concentrației plasmatică-timp și 93% pe baza datelor concentrației urinare-timp.

Hrănirea a crescut în mod semnificativ AUC<sub>0-∞</sub> cu 37% și a întârziat ușor T<sub>max</sub>, dar în condiții de repaus alimentar și hrănire, concentrațiile maxime (C<sub>max</sub>) sunt aproximativ aceleași (2015 μg/L față de 2221 μg/L). Mai mult decât atât, efectul diuretic al torasemidei este aproximativ același în condițiile de hrănire și de repaus alimentar. În consecință, medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

La câini, legarea la proteinele plasmatică este >98%.

O mare parte din doză (aproximativ 60%) este excretată în urină ca substanță sursă nemodificată. Proporția de torasemidă excretată în urină este aproximativ aceeași în cazul condițiilor de repaus alimentar și hrănire (61% față de 59%).

Au fost identificați în urină doi metaboliți (un metabolit dealchilat și un metabolit hidroxilat).

Substanța sursă este metabolizată de familiile 3A4 și 2E1 ale citocromului P450 hepatic și într-o măsură mai mică de 2C9.

Nu se observă acumularea de torasemidă după administrarea repetată o dată pe zi pe cale orală timp de 10 zile, indiferent de doza administrată (variind de la 0,1 până la 0,4 mg/kg), chiar dacă se observă o ușoară proporționalitate cu supradozarea.

## 6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Povidonă (K30)

Aromă pudră de ficat de porc

Zahăr comprimabil  
Crospovidonă (tip B)  
Stearat de magneziu

## **6.2 Incompatibilități majore**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioadă de valabilitate**

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 4 ani.

## **6.4. Precauții speciale pentru depozitare**

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.  
Părțile de comprimat rămase trebuie depozitate în blister și folosite la următoarea administrare.  
Nu lăsați tabletele la îndemâna animalelor pentru a evita orice ingerare accidentală.

## **6.5 Natura și compoziția ambalajului primar**

Blister din poliamidă/aluminiu/PVC, sigilat termic de o folie de aluminiu (fiecare blister conține 10 comprimate) și ambalat într-o cutie de carton.  
Toate concentrațiile sunt disponibile în următoarele dimensiuni de ambalaj: Cutii cu 30 sau 90 comprimate.  
Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse**

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

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

## **8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

EU/2/18/232/001 – 006

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 09/01/2019

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor (<http://www.ema.europa.eu/>).

**INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE**

Nu este cazul.



## **ANEXA II**

- A. PRODUCĂTORII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**

**A. PRODUCĂTORII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriilor de produs

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
Franța

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

Prospectul imprimat al produsului medicinal trebuie să cuprindă numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețetă veterinară.

**C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETCHETARE ȘI PROSPECT**

## **A. ETICHETARE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie de carton (30 comprimate)****Cutie de carton (90 comprimate)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Isemid 1 mg comprimate masticabile pentru câini (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg comprimate masticabile pentru câini (&gt;11.5-23 kg)

Isemid 4 mg comprimate masticabile pentru câini (&gt;23-60 kg)

torasemidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat conține:

1 mg torasemidă

2 mg torasemidă

4 mg torasemidă

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat masticabil

**4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI**

30 comprimate masticabile

90 comprimate masticabile

**5. SPECII ȚINTĂ**

Câini

**6. INDICAȚIE (INDICAȚII)****7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE**

**9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ**

Citiți prospectul înainte de utilizare.

**10. DATA EXPIRĂRII**

EXP {lună/an}

**11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**

Părțile de comprimat rămase trebuie depozitate în blister și folosite la următoarea administrare.  
Nu lăsați comprimatele la îndemâna animalelor.

**12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Eliminarea: cititi prospectul produsului.

**13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz**

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

**14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR”**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

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

**16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

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

**17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS**

Lot {număr}

**INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE BLISTERE SAU FOLII**

**Blister**

**1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Isemid 1 mg comprimate masticabile

Isemid 2 mg comprimate masticabile

Isemid 4 mg comprimate masticabile

torasemidă



**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**



**3. DATA EXPIRĂRII**

EXP:

**4. NUMĂRUL SERIEI**

Lot:

**5. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”**

Numai pentru uz veterinar.

**B. PROSPECT**



## PROSPECT

**Isemid 1 mg comprimate masticabile pentru câini (2.5-11.5 kg)**

**Isemid 2 mg comprimate masticabile pentru câini (>11.5-23 kg)**

**Isemid 4 mg comprimate masticabile pentru câini (>23-60 kg)**

### **1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE**

Deținătorul autorizației de comercializare:

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
Franța

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

### **2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Isemid 1 mg comprimate masticabile pentru câini (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg comprimate masticabile pentru câini (>11.5-23 kg)

Isemid 4 mg comprimate masticabile pentru câini (>23-60 kg)

torasemidă

### **3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)**

Fiecare comprimat masticabil conține:

#### **Substanța activă:**

Isemid 1 mg	1 mg torasemidă
Isemid 2 mg	2 mg torasemidă
Isemid 4 mg	4 mg torasemidă

Comprimatele sunt colorate maron, alungite, masticabile și pot fi divizate în jumătăți.

### **4. INDICAȚIE (INDICAȚII)**

Pentru tratamentul semnelor clinice, incluzând edemul pulmonar, asociate insuficienței cardiace congestive la câini.

## **5. CONTRAINDICAȚII**

A nu se utiliza în cazul insuficienței renale.

A nu se utiliza în cazul deshidratării severe, hipovolemiei sau hipotensiunii arteriale.

A nu se utiliza concomitent cu alte diuretice de ansă.

A nu se utiliza în cazul hipersensibilității la substanța activă sau oricare dintre excipienți.

## **6. REACȚII ADVERSE**

Într-un studiu clinic, s-au observat foarte frecvent insuficiență renală, o creștere a parametrilor sanguini renali, hemoconcentrație și modificarea nivelurilor de electroliți (clorură, sodiu, potasiu, fosfor, magneziu, calciu).

Frecvent s-au observat următoarele semne clinice: simptome gastrointestinale pasagere cum ar fi vomă și diareea, deshidratare, poliurie, polidipsie, incontinență urinară, anorexie, scăderea în greutate și letargie.

Alte efecte asociate cu activitatea farmacologică a torasemidei au fost observate în studiile preclinice la câinii sănătoși la doza recomandată, cum ar fi uscarea mucoasei cavității bucale, creșteri reversibile ale concentrațiilor serice ale glucozei și aldosteronului, scăderea densității urinei și creșterea pH-ului urinei.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- Frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv rapoartele izolate)

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

## **7. SPECII ȚINTĂ**

Câini.

## **8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

Doza recomandată inițială/de întreținere este de 0.13 până la 0.25 mg torasemidă/kg greutate corporală/zi, o dată pe zi.

În cazul edemului pulmonar moderat sau sever, aceasta doză poate fi crescută dacă este necesar până la doza maximă de 0.4 mg/kg greutate corporală/zi, o dată pe zi.

Dozele de 0.26 mg/kg și mai mari trebuie administrate pe o perioadă maximă de 5 zile. După această perioadă, doza trebuie redusă la doza de întreținere și câinele trebuie evaluat de medicul veterinar în câteva zile.

Tabelul următor arată schema de ajustare a dozei în cadrul domeniului recomandat de doze între 0.13 to 0.4 mg/kg/zi:

Greutatea câinelui (kg)	Numărul și concentrația comprimatelor de Isemid de administrat	
	Doza inițială/de întreținere (0.13 până la 0.25 mg/kg/zi)	Doza temporară mărită (0.26 până la 0.40 mg/kg/zi)
	<b>1 mg</b>	
2.5 până la 4	$\frac{1}{2}$	1
>4 până la 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
>6 până la 8	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	Între 2 și $2 + \frac{1}{2}$
>8 până la 11.5	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
	<b>2 mg</b>	
>11.5 până la 15	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	2
>15 până la 23	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
	<b>4 mg</b>	
>23 până la 30	Între 1 și $1 + \frac{1}{2}$	2
>30 până la 40	Între $1 + \frac{1}{2}$ și 2	Între $2 + \frac{1}{2}$ și 3
>40 până la 60	Între 2 și $2 + \frac{1}{2}$	Între 3 și 4

Doza trebuie ajustată pentru a menține confortul pacientului, acordând atenție funcției renale și statusului electroliților. Odată ce semnele de insuficiență cardiacă congestivă au fost controlate și pacientul este stabil, trebuie continuat cu doza cea mai mică, dacă este necesară o terapie pe termen lung cu acest medicament.

## 9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

În cazul în care comprimatul nu este ingerat în mod spontan de către câine, poate fi administrat de asemenea împreună cu hrană sau direct în gura câinelui.

## 10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Nu este cazul.

## 11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe cutie sau blister după "EXP". Data expirării se referă la ultima zi din acea lună.

Părțile de comprimat rămase trebuie depozitate în blister și folosite la următoarea administrare. Nu lăsați tabletele la îndemâna animalelor pentru a evita orice ingerare accidentală.

## **12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)**

### Precautii speciale pentru fiecare specie țintă:

Doza inițială/de întreținere poate fi crescută atunci când edemul pulmonar devine mai sever, cum este cazul în care ajunge în stadiul de edem alveolar (vezi și secțiunea „Posologie pentru fiecare specie, cale (căi) de administrare și mod de administrare”).

### Precautii speciale pentru utilizare la animale:

La câinii care prezintă un edem pulmonar acut ce necesită tratament de urgență, utilizarea de medicamente injectabile trebuie luată în considerare inițial înainte de începerea terapiei diuretice orale.

Răspunsul diuretic la torasemidă poate crește în timp după administrarea repetată, în special la doze mai mari de 0,2 mg / kg și zi; prin urmare, ar trebui avută în vedere monitorizarea mai frecventă. Funcția renală (măsurarea valorilor ureei și creatininei din sânge, precum și a raportului dintre proteinele urinare : creatinină (UPC)), starea de hidratare și starea electroliților serici, trebuie monitorizați înainte și în timpul tratamentului la intervale foarte regulate, în conformitate cu evaluarea beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil (vezi pct. 4.3 și 4.6 din RCP).

Torasemida trebuie utilizată cu prudență în cazurile de diabet zaharat. Monitorizarea glicemiei la animalele cu diabet zaharat este recomandată înainte și în timpul tratamentului. La câinii cu dezechilibru electrolitic preexistent și / sau de apă, acest lucru trebuie corectat înainte de tratamentul cu torasemidă.

Deoarece torasemida crește setea, câinii trebuie să aibă acces liber la apă proaspătă.

În cazul pierderii poftei de mâncare și / sau vărsăturilor și / sau letargiei sau în cazul ajustării tratamentului, trebuie evaluată funcția renală (ureea și creatinina din sânge, precum și raportul dintre proteinele urinare : creatinină (UPC)).

Într-un studiu clinic, Isemid și-a demonstrat eficacitatea atunci când este utilizat ca tratament de primă intenție. Deoarece în cadrul acestui studiu nu a fost evaluată înlocuirea unui diuretic de ansă alternativ cu acest produs medicinal veterinar, o astfel de modificare ar trebui pusă în aplicare numai pe baza unei evaluări raportului beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Siguranța și eficacitatea produsului nu a fost evaluată pentru câinii cântărind mai puțin de 2.5 kg. În cazul acestor animale, utilizați numai pe baza unei evaluări raportului beneficiu-risc efectuată de medicul veterinar responsabil.

Comprimatele sunt aromate.

### Precautii speciale care vor fi luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale:

Acest produs medicinal veterinar poate determina poliurie, creșterea setei și / sau tulburări gastro-intestinale și / sau hipotensiune arterială și / sau deshidratare dacă este ingerat. Orice comprimate parțial utilizate trebuie repuse în blister și apoi în cutia originală pentru a împiedica accesul copiilor. În caz de ingestie accidentală, în special de către copii, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul sau eticheta.

Acest produs medicinal veterinar poate provoca reacții de hipersensibilitate (alergice) la persoanele sensibile la torasemidă. Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la torasemidă, la sulfonamide sau la oricare dintre excipienți trebuie să evite contactul cu medicamentul de uz veterinar. Dacă apar simptome de alergie, solicitați sfatul medicului și arătați ambalajul produsului medicului. Spălați mâinile după utilizare.

#### Gestație și lactație:

Studiile de laborator pe șobolani și iepuri au arătat fetotoxicitate la doze maternotoxice. Deoarece siguranța produsului nu a fost stabilită la speciile țintă, utilizarea produsului nu este recomandată în cazul animalelor gestante, în lactație sau în cazul celor de reproducție.

#### Interacțiuni cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Administrarea simultană cu diuretice de ansă sau AINS poate duce la scăderea răspunsului natriuretic. Utilizarea concomitentă cu AINS, aminoglicozide sau cefalosporine poate crește riscul de nefrotoxicitate și/sau ototoxicitate al respectivelor produse medicinale. Torasemida poate antagoniza acțiunea agenților hipoglicemici orali. Torasemida poate crește riscul apariției alergiei la sulfonamide.

În cazul administrării concomitente cu corticosteroizi, efectele pierderii de potasiu pot fi potențate. În cazul administrării concomitente cu amfotericină B, se observă creșterea potențialului de nefrotoxicitate și intensificarea dezechilibrului electrolitic. Nu au fost raportate interacțiuni farmacocinetice consecutiv administrării concomitente a torasemidei cu digoxina; totuși hipopotasiemia poate intensifica aritmiile digitalic-induse. Torasemida poate reduce excreția renală de salicilați ducând la creșterea riscului de toxicitate. Trebuie să se acorde atenție administrării torasemidei împreună cu alte medicamente de uz veterinar legate puternic de proteinele plasmatic. Deoarece legarea de proteine facilitează secreția renală a torasemidei, o scădere a legării datorată deplasării cu un alt produs medicinal veterinar poate fi o cauză a rezistenței diuretice. Administrarea concomitentă a torasemidei cu alte medicamente de uz veterinar metabolizate prin intermediul citocromului P450 familiile 3A4 (de exemplu: enalapril, buprenorfină, doxiciclină, ciclosporină) și 2E1 (izofluran, sevofluran, teofilină) pot scădea clearance-ul acestora din circulația sistemică. Efectul medicamentelor antihipertensive de uz veterinar, în special inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), poate fi potențat atunci când este administrat concomitent cu torasemida.

#### Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidot):

După administrarea la câini sănătoși de 3 ori și de 5 ori doza maximă timp de 5 zile consecutive, urmată de 177 administrări zilnice de 3 ori și de 5 ori doza cea mai mare recomandată pentru întreținere, modificări histopatologice la nivelul rinichilor (inflamație interstițială, dilatarea tubulilor renale și chisturi subcapsulare), au fost reținute în plus față de efectele observate după administrarea dozei recomandate (vezi secțiunea 4.6). Leziunile renale au fost încă prezente la 28 de zile după terminarea tratamentului. Caracteristicile microscopice ale leziunilor sugerează un proces de reparație continuă. Aceste leziuni pot fi cel mai probabil considerate ca urmare a efectului farmacodinamic (diureză) și nu au fost asociate cu dovezi de glomeruloscleroză sau fibroză interstițială. Modificările tranzitorii ale dozei la nivelul glandelor suprarenale, constând în hipertrofie reactivă / hiperplazie minimă până la moderată, probabil legate de producția crescută de aldosteron, au fost observate la câinii tratați cu până la 5 ori mai mare decât doza recomandată terapeutic. S-a observat o creștere a concentrației plasmatică a albuminei. Modificările ECG fără semne clinice (creșterea valorii P și / sau a intervalului QT) au fost observate la unele animale după administrarea de 5 ori mai mare doza recomandată. Nu poate fi exclus rolul causal al modificărilor valorilor electrolitului plasmatic. După administrarea de 3 și 5 ori mai mare a dozei terapeutice recomandată la câinii sănătoși, s-a observat o scădere a poftei de mâncare, ceea ce a dus la scăderea în greutate în unele cazuri.

În caz de supradozare, tratamentul va fi instituit de medicul veterinar responsabil, pe baza semnelor observate.

### **13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ**

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

#### **14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL**

Informații detaliate referitoare la acest produs medicinal veterinar sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentelor : <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **15. ALTE INFORMAȚII**

##### Dimensiunea ambalajului

Cutie de carton cu blistere care conțin fiecare câte 10 comprimate.

Toate concentrațiile sunt disponibile în următoarele dimensiuni de ambalaj: Cutii cu 30 sau 90 comprimate.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

##### Proprietăți farmacodinamice

Torasemida este un diuretic de ansă ce aparține clasei piridină-3-sulfoniluree, numită și diuretice cu acțiune intensă. Torasemida are o structură chimică între cele ale diureticelor de ansă (cum ar fi furosemidul) și blocanții canalelor de Cl.

Locul primar de acțiune al torasemidei este porțiunea groasă ascendentă a ansei Henle, unde interacționează cu cotransporterul Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - 2Cl<sup>-</sup> localizat în membrana luminală (partea cu urina) și blochează reabsorbția activă de sodiu și clorură. Prin urmare, activitatea diuretică a torasemidei se corelează mai bine cu rata de excreție a torasemidei în urină decât cu concentrația din sânge.

Deoarece porțiunea ascendentă a ansei Henle este impermeabilă la apă, inhibarea simportului (inhibarea transferului Na<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup> din lumen în spațiul interstițial) crește concentrațiile de ioni în lumen și produce un interstițiu medular hipertonic. În consecință, reabsorbția apei din tubulul colector este inhibată și volumul de apă din partea luminală este crescut.

Torasemida determină o creștere semnificativă dependentă de doză a fluxului de urină și a excreției urinare de sodiu și potasiu. Torasemida are o activitate mai puternică, cu durată mai lungă de acțiune decât furosemidul.

##### Particularități farmacocinetice

La câini, după administrarea unei doze unice intravenoase de 0,2 mg torasemid/kg greutate corporală, clearance-ul total mediu a fost de 22,1 mL/h/kg, cu un volum mediu de distribuție de 166 mL/kg și un timp mediu de înjumătățire terminal de aproximativ 6 ore. După administrarea orală de 0,2 mg torasemidă/kg greutate corporală, biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 99% pe baza datelor concentrației plasmatică-timp și 93% pe baza datelor concentrației urinare-timp.

Hrănirea a crescut în mod semnificativ AUC<sub>0-∞</sub> cu 37% și a întârziat ușor T<sub>max</sub>, dar în condiții de repaus alimentar și hrănire, concentrațiile maxime (C<sub>max</sub>) sunt aproximativ aceleași (2015 μg/L față de 2221 μg/L). Mai mult decât atât, efectul diuretic al torasemidei este aproximativ același în condițiile de hrănire și de repaus alimentar. În consecință, medicamentul poate fi administrat cu sau fără alimente.

La câini, legarea la proteinele plasmatică este >98%.

O mare parte din doză (aproximativ 60%) este excretată în urină ca substanță sursă nemodificată. Proporția de torasemidă excretată în urină este aproximativ aceeași în cazul condițiilor de repaus alimentar și hrănire (61% față de 59%).

Au fost identificați în urină doi metaboliți (un metabolit dealchilat și un metabolit hidroxilat).

Substanța sursă este metabolizată de familiile 3A4 și 2E1 ale citocromului P450 hepatic și într-o măsură mai mică de 2C9.

Nu se observă acumularea de torasemidă după administrarea repetată o dată pe zi pe cale orală timp de 10 zile, indiferent de doza administrată (variind de la 0,1 până la 0,4 mg/kg), chiar dacă se observă o ușoară proporționalitate cu supradozarea.