

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 comprimate masticabile

Torasemidă 1 mg

Isemid 2 mg comprimate masticabile

Torasemidă 2 mg

Isemid 4 mg comprimate masticabile

Torasemidă 4 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă (K30)
Aromă pudră de ficat de porc
Zahăr comprimabil
Crospovidonă (tip B)
Stearat de magneziu

Comprimate masticabile maro, alungite, marcate.

Comprimatul masticabil poate fi divizat în jumătăți.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Câini.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

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

3.3 Contraindicații

Nu se utilizează în cazul insuficienței renale.

Nu se utilizează în cazul deshidratării severe, hipovolemiei sau hipotensiunii arteriale.

Nu se utilizează concomitent cu alte diuretice de ansă.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienți.

3.4 Atenționări speciale

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 3.9).

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

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

Comprimatele masticabile sunt aromate.

Nu păstrați comprimatele masticabile la îndemâna animalelor pentru a evita orice ingerare accidentală.

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 imediat sfatul medicului și arătați prospectul produsului sau eticheta medicului.

Spălați mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Câini:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Insuficiență renală Parametri renali crescuți Tulburare electrolitică ¹ Hemoconcentrație
Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):	Afecțiuni ale tractului digestiv ² (e.g. varsături, diaree) Poliurie, Incontinență urinară Anorexie, Deshidratare, Scăderea în greutate, Letargie, Polidipsie.
Frecvență nedeterminată (nu poate fi estimată din informațiile disponibile):	Mucoase uscate (oral) ³ , Urină alcalină ³ , Scăderea concentrației urinei ³ , Creșterea glicemiei și a aldosteronului seric ³ (reversibil)

¹ Modificări ale nivelurilor clorurii, sodiului, potasiului, fosforului, magneziului și calciului

² Aceste semne sunt tranzitorii.

³ Efecte asociate cu activitatea farmacologică a torasemidei observate la câinii sănătoși la doze recomandate.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare sau reprezentantului local al acestuia, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați, de asemenea, secțiunea din prospect pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

Nu a fost stabilită siguranța produsului medicinal veterinar în timpul gestației și lactației la câini. Nu se recomandă utilizarea în perioada de gestație și lactație sau la câinii de reproducție. Studiile de laborator la șobolani și iepuri au arătat dovezi ale efectelor fetotoxice la doze maternotoxice.

3.8 Interacțiunea 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 hipotensiunea 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 plasmatiche. 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.

3.9 Căi de administrare și doze

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 masticabile 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)
	1 mg	
2.5 până la 4	½	1
>4 până la 6	1	1 + ½
>6 până la 8	Între 1 și 1 + ½	Între 2 și 2 + ½
>8 până la 11.5	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
	2 mg	
>11.5 până la 15	Între 1 și 1 + ½	2
>15 până la 23	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
	4 mg	
>23 până la 30	Între 1 și 1 + ½	2
>30 până la 40	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
>40 până la 60	Între 2 și 2 + ½	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 masticabil nu este ingerat în mod spontan de către câine, poate fi administrat de asemenea împreună cu hrană sau direct în gura câinelui.

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

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.

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Nu este cazul.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QC03CA04

4.2 Farmacodinamie

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⁺ - K⁺ - 2Cl⁻ 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⁺ - Cl⁻ 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.

4.3 Farmacocinetică

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 plasmatice-timp și 93% pe baza datelor concentrației urinare-timp.

Hrănirea a crescut în mod semnificativ $AUC_{0-\infty}$ cu 37% și a întârziat ușor T_{max} , dar în condiții de repaus alimentar și hrănire, concentrațiile maxime (C_{max}) sunt aproximativ aceleași (2015mcg/L față de 2221mcg/L). Mai mult decât atât, efectul diuretic al torasemidei este aproximativ același în condițiile de hrănire și de repaus alimentar. În consecință, produsul medicinal veterinar poate fi administrat cu sau fără alimente.

La câini, legarea la proteinele plasmatice 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.

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

Nu este cazul.

5.2 Termen de valabilitate

Termenul de valabilitate al produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 4 ani.

5.3 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.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

Blister din poliamidă/aluminiu/PVC, sigilat termic de o folie de aluminiu.

Dimensiunea ambalajelor:

Cutie de carton cu 30 sau 90 de comprimate masticabile.

Fiecare blister conține 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Ceva Santé Animale

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 9/01/2019

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

{DD/LL/AAAA}

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXA II

ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Nu există.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Isemid 2 mg comprimate masticabile

Isemid 4 mg comprimate masticabile

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține:

Torasemidă 1 mg

Torasemidă 2 mg

Torasemidă 4 mg

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

30 comprimate masticabile

90 comprimate masticabile

4. SPECII ȚINTĂ

Câini

5. INDICAȚII**6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE**8. DATA EXPIRĂRII**

Exp. {ll/aaaa}

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

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

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

12. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Ceva Santé Animale



14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

EU/2/18/232/001 (30 comprimate 1 mg)

EU/2/18/232/002 (90 comprimate 1 mg)

EU/2/18/232/003 (30 comprimate 2 mg)

EU/2/18/232/004 (90 comprimate 2 mg)

EU/2/18/232/005 (30 comprimate 4 mg)

EU/2/18/232/006 (90 comprimate 4 mg)

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Blister

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Isemid



2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Torasemidă 1 mg

Torasemidă 2 mg

Torasemidă 4 mg

3. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

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. Compoziție

Fiecare comprimat masticabil conține:

Substanță activă:

Isemid 1 mg comprimate masticabile

Torasemidă 1 mg

Isemid 2 mg comprimate masticabile

Torasemidă 2 mg

Isemid 4 mg comprimate masticabile

Torasemidă 4 mg

Comprimate masticabile maro, alungite, marcate. Comprimatul masticabil poate fi divizat în jumătăți.

3. Specii țintă

Câini.

4. Indicații de utilizare

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

5. Contraindicații

Nu se utilizează în cazul insuficienței renale.

Nu se utilizează în cazul deshidratării severe, hipovolemiei sau hipotensiunii arteriale.

Nu se utilizează concomitent cu alte diuretice de ansă.

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienți.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

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 **Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare**).

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

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 poftelor 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, produsul medicinal veterinar 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 medicinal veterinar 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 masticabile sunt aromate.

Nu păstrați comprimatele masticabile la îndemâna animalelor pentru a evita orice ingerare accidentală.

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 imediat sfatul medicului și arătați prospectul produsului sau eticheta medicului.

Spălați mâinile după utilizare.

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

Gestație și lactație:

Nu a fost stabilită siguranța produsului medicinal veterinar în timpul gestației și lactației la câini. Nu se recomandă utilizarea în perioada de gestație și lactație sau la câinii de reproducție. Studiile de laborator la șobolani și iepuri au arătat dovezi ale efectelor fetotoxice la doze maternotoxice.

Interacțiunea 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 hipotensiunea 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.

Supradozare:

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.

7. Evenimente adverse

Câini:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):
Insuficiență renală, Parametri renali crescuți, Tulburare electrolitică ¹ , Hemoconcentrație
Frecvente (1 până la 10 animale / 100 de animale tratate):
Afecțiuni ale tractului digestiv ² (e.g. varsaturi, diaree), Poliurie, Incontinență urinară, Anorexie, Deshidratare, Scăderea în greutate, Letargie, Polidipsie.
Frecvență nedeterminată (nu poate fi estimată din informațiile disponibile):
Mucoase uscate (oral) ³ , Urină alcalină ³ , Scăderea concentrației urinei ³ , Creșterea glicemiei și a aldosteronului seric ³ (reversibil)

¹ Modificări ale nivelurilor clorurii, sodiului, potasiului, fosforului, magneziului și calciului

² Aceste semne sunt tranzitorii.

³ Efecte asociate cu activitatea farmacologică a torasemidei observate la câinii sănătoși la doze recomandate.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare sau reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: icbmv@icbmv.ro, farmacovigilenta@ansvsa.ro.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode 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 masticabile 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)
	1 mg	
2.5 până la 4	½	1
>4 până la 6	1	1 + ½
>6 până la 8	Între 1 și 1 + ½	Între 2 și 2 + ½
>8 până la 11.5	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
	2 mg	
>11.5 până la 15	Între 1 și 1 + ½	2
>15 până la 23	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
	4 mg	
>23 până la 30	Între 1 și 1 + ½	2
>30 până la 40	Între 1 + ½ și 2	Între 2 + ½ și 3
>40 până la 60	Între 2 și 2 + ½	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 masticabil nu este ingerat în mod spontan de către câine, poate fi administrat de asemenea împreună cu hrană sau direct în gura câinelui.

10. Perioade 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.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe cutie de carton sau blister după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Părțile de comprimat rămase trebuie depozitate în blister și folosite la următoarea administrare.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

EU/2/18/232/001 – 006

Dimensiunea ambalajelor:
Cutie de carton cu 30 sau 90 de comprimate masticabile.
Fiecare blister conține 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate:

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

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

17. Alte informații>

Farmacodinamie

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⁺ - K⁺ - 2Cl⁻ 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⁺ - Cl⁻ 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.

Farmacocinetică

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_{0-∞} cu 37% și a întârziat ușor T_{max}, dar în condiții de repaus alimentar și hrănire, concentrațiile maxime (C_{max}) sunt aproximativ aceleași (2015mcg/L față de 2221mcg/L). Mai mult decât atât, efectul diuretic al torasemidei este aproximativ același în condițiile de hrănire și de repaus alimentar. În consecință, produsul medicinal veterinar 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.