

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancja czynna:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidu
Isemid 2 mg	2 mg torasemidu
Isemid 4 mg	4 mg torasemidu

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Podłużna, brązowa tabletki z linią podziału. Tabletkę można podzielić na pół.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Psy

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Leczenie objawów klinicznych związanych z zastoinową niewydolnością serca u psów, włączając obrzęk płuc.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku niewydolności nerek.

Nie stosować w przypadku odwodnienia, hipowolemii lub niedociśnienia.

Nie stosować jednocześnie z innymi diuretykami pętlowymi.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Dawka początkowa/podtrzymująca może być tymczasowo zwiększona, w przypadku nasilenia obrzęku płuc, tj. gdy dochodzi do etapu przesiąkania płynu do pęcherzyków płucnych (patrz punkt 4.9).

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

U psów z ostrym obrzękiem płuc, wymagającym natychmiastowego leczenia, należy najpierw rozważyć zastosowanie produktów leczniczych w iniekcji, zanim rozpocznie się doustną terapię diuretykami.

Czynność nerek (pomiar stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC), stan nawodnienia i poziom elektrolitów w surowicy powinny być monitorowane przed i w czasie leczenia w bardzo regularnych odstępach czasu, zgodnie z oceną stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzaną przez lekarza weterynarii (patrz punkt 4.3 i 4.6 ChPLW). Diuretyczny efekt działania torasemidu może zwiększać się w miarę upływu czasu ze względu na podawanie kolejnych dawek, szczególnie gdy są one większe niż 0,2 mg/kg/dzień; z tego względu należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjenta.

Torasemid należy stosować z ostrożnością w przypadku występowania cukrzycy. U zwierząt chorych na cukrzycę zaleca się monitorowanie glikemii przed rozpoczęciem i w czasie leczenia. Przed rozpoczęciem podawania torasemidu u psów, należy skorygować istniejące zaburzenia równowagi elektrolitowej i/lub wodnej, jeśli występują.

Psy powinny mieć swobodny dostęp do świeżej wody, gdyż torasemid zwiększa pragnienie. W przypadku utraty apetytu i/lub wymiotów i/lub letargu lub w przypadku dostosowywania leczenia, należy ocenić czynność nerek (stężenie mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC)).

W badaniach klinicznych terenowych skuteczność Isemidu została wykazana, gdy był stosowany jako lek pierwszego rzutu. Nie oceniano zastąpienia alternatywnej terapii diuretykami pętlowymi przez ten produkt leczniczy weterynaryjny i taka zmiana powinna być wprowadzana wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu nie zostały ocenione dla psów o masie ciała poniżej 2,5 kg. W przypadku tych zwierząt stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści/ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.

Tabletki są smakowe.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

W przypadku spożycia produkt leczniczy weterynaryjny może powodować zwiększone wydalanie moczu, zwiększać pragnienie i/lub powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i/lub hipotensję i/lub odwodnienie. Wszelkie częściowo zużyte tabletki należy włożyć z powrotem do blistra oraz do oryginalnego pudełka, aby uniemożliwić dostęp do nich dzieciom. Po przypadkowym połknięciu, szczególnie przez dziecko, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Produkt leczniczy weterynaryjny może powodować reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u osób uczulonych na torasemid. Osoby o znanej nadwrażliwości na torasemid, sulfonamidy lub na dowolną substancję pomocniczą, powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym. W przypadku wystąpienia objawów alergii, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi opakowanie.

Po podaniu umyć ręce.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

W badaniu klinicznym terenowym bardzo często obserwowano niewydolność nerek, wzrost parametrów nerkowych we krwi, hemokoncentrację i zmiany poziomu elektrolitów (chlorek, sód, potas, fosfor, magnez, wapń).

Często obserwowano następujące objawy kliniczne: epizodyczne objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak wymioty i biegunka, odwodnienie, poliuria, polidypsja, nietrzymanie moczu, brak apetytu, utrata masy ciała i letarg.

W badaniach przedklinicznych u zdrowych psów po podaniu zalecanej dawki obserwowano inne efekty zgodne z działaniem farmakologicznym torasemidu, tj. sucha błona śluzowa jamy ustnej, odwracalny wzrost stężenia glukozy i aldosteronu w surowicy, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu i zwiększenie pH moczu.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach wykazały działanie fetotoksyczne po podaniu dawek szkodliwych dla samicy. Ponieważ bezpieczeństwo produktu nie zostało określone u gatunków docelowych, nie zaleca się stosowania produktu w okresie ciąży, laktacji i u zwierząt hodowlanych.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne podawanie z diuretykami pętlowymi i NLPZ może zmniejszać działanie natriuretyczne.

Jednoczesne stosowanie z NLPZ, aminoglikozydami lub cefalosporynami może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności i/lub ototoksyczności tych produktów leczniczych.

Torasemid może antagonizować działanie doustnych środków hipoglikemizujących.

Torasemid może zwiększać ryzyko alergii na sulfonamidy.

W przypadku równoczesnego podawania z kortykosteroidami może dojść do nasilenia objawów utraty potasu.

W przypadku równoczesnego podawania z amfoterycyną B obserwować można zwiększony potencjał nefrotoksyczności oraz nasilenie zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Nie notowano żadnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu torasemidu z digoksyną; jednak hipokaliemia może potęgować arytmie wywołane digoksyną.

Torasemid może redukować wydalanie salicylanów przez nerki, prowadząc do zwiększonego ryzyka toksyczności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania torasemidu z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza. Ponieważ wiązanie z białkami ułatwia wydalanie torasemidu przez nerki, zmniejszenie wiązania z powodu wyparcia przez inny lek może być przyczyną oporności diuretycznej.

Jednoczesne stosowanie torasemidu z innymi substancjami metabolizowanymi przez cytochrom P450, rodzinę 3A4 (np. enalapryl, buprenorfina, doksycyklina, cyklosporyna) i 2E1 (izofluran, sewofluran, teofilina) może zmniejszać ich klirens z krążenia ogólnoustrojowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych weterynaryjnych, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z torasemidem.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie doustne

Zalecana dawka początkowa/podtrzymująca wynosi od 0,13 do 0,25 mg torasemidu/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego obrzęku płuc, dawkę tę można w razie potrzeby zwiększyć do maksymalnej dawki 0,4 mg/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

Dawki 0,26 mg/kg i wyższe należy podawać przez maksymalnie 5 dni. Po tym okresie dawkę należy zredukować do dawki podtrzymującej, a pies powinien zostać oceniony przez lekarza weterynarii w ciągu kilku dni.

Poniższa tabela przedstawia schemat regulacji dawki zgodnie z zalecanym zakresem dawek od 0,13 do 0,4 mg/kg/dobę:

Masa ciała psa (kg)	Ilość i moc tabletek Isemidu do podania	
	Dawka początkowa/podtrzymująca (0,13 do 0,25 mg/kg/dobę)	Tymczasowa wysoka dawka (0,26 do 0,40 mg/kg/dobę)
	1 mg	
2,5 do 4	½	1
> 4 do 6	1	1 + ½
> 6 do 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 do 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11,5 do 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 do 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 do 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 do 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 do 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dawkę należy dostosować tak, by utrzymać komfort pacjenta, zwracając uwagę na czynność nerek i poziom elektrolitów. Gdy tylko objawy zastoinowej niewydolności serca zostaną opanowane i pacjent będzie stabilny, leczenie należy kontynuować podając najmniejszą skuteczną dawkę, o ile wymagane jest długotrwałe leczenie diuretyczne tym produktem.

Jeśli tabletki nie zostaną spontanicznie spożyte przez psa, można je podać z pokarmem lub bezpośrednio do jamy ustnej.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Po podaniu zdrowym psom przez 5 kolejnych dni dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od dawki maksymalnej, a następnie podawaniu raz dziennie dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od najwyższej zalecanej dawki podtrzymującej przez 177 dni, oprócz efektów obserwowanych po podaniu produktu w dawce zalecanej (patrz punkt 4.6) notowano także zmiany histopatologiczne w nerkach (śródmieższowe zapalenie, rozszerzenie kanalików nerkowych i torbiele podtorebkowe). Zmiany w nerkach były nadal obecne po 28 dniach od zakończenia leczenia. Mikroskopowa charakterystyka zmian sugerowała trwający proces naprawczy. Zmiany te najprawdopodobniej można uważać za skutek działania farmakodynamicznego (diurezy). Nie wiązały się one ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych czy zwłóknieniem śródmieższowym. U psów leczonych dawką do 5 razy większą od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej, obserwowano związane z podaną dawką, przejściowe zmiany w nadnerczach, obejmujące reaktywną hipertrofię/hiperplazję w stopniu minimalnym do średniego, przypuszczalnie związane z wysoką produkcją aldosteronu. Obserwowano wzrost stężenia albuminy w surowicy. U niektórych zwierząt po podaniu dawki 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej obserwowano zmiany w EKG bez jakichkolwiek objawów klinicznych (zwiększenie częstości załamek P i/lub odstępu QT). Jako przyczyny nie można wykluczyć zmian ilości elektrolitów w osoczu.

Po podaniu dawki 3 i 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej u zdrowych psów obserwowano zmniejszenie apetytu, co w niektórych przypadkach doprowadziło do spadku masy ciała.

W przypadku przedawkowania leczenie zależy od decyzji lekarza weterynarii, podjętej w oparciu o występujące objawy.

4.11 Okres(-y) karencji

Nie dotyczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ sercowo-naczyniowy, diuretyki pętlowe o silnym działaniu, sulfonamidy
Kod ATC vet: QC03CA04

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Torasemid należy do diuretyków pętlowych z klasy pirydylu-3-sulfonylomocznika, zwanych również diuretykami o silnym działaniu. Torasemid ma strukturę chemiczną pomiędzy diuretykami pętlowymi (takimi jak furosemid) a blokerami kanału Cl^- .

Głównym miejscem działania torasemidu jest grube ramię wstępujące pętli Henlego, gdzie oddziałuje on z kotransporterami $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$, zlokalizowanymi w błonie podstawnej (od strony moczu) i blokuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu i chlorku. Z tego powodu działanie moczopędne torasemidu koreluje lepiej ze stopniem wydalania torasemidu z moczem niż z jego stężeniem we krwi.

Ponieważ ramię wstępujące pętli Henlego jest nieprzepuszczalne dla wody, zahamowanie przechodzenia Na^+ i Cl^- ze światła do przestrzeni śródmiąższowej zwiększa stężenie jonów w świetle i wytwarza hipertoniczne interstitium w rdzeniu nerki. W konsekwencji hamowane jest wchłanianie zwrotne wody z przewodu zbiorczego, a objętość wody po stronie światła ulega zwiększeniu.

Torasemid powoduje znaczące, zależne od dawki, zwiększenie przepływu moczu i wydalanie sodu i potasu z moczem. Torasemid ma silniejsze, dłużej trwające działanie moczopędne niż furosemid.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U psów po jednokrotnym podaniu dożylnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, średni klirens całkowity wynosił 22,1 ml/h/kg, przy średniej objętości dystrybucji wynoszącej 166 ml/kg i średnim końcowym okresie półtrwania wynoszącym około 6 godzin. Po podaniu doustnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała całkowita biodostępność wynosiła około 99% w oparciu o dane dotyczące stężenia w osoczu w funkcji czasu oraz 93% w oparciu o dane dotyczące stężenia w moczu w funkcji czasu.

Karmienie znacząco zwiększało $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemidu o 37% i nieznacznie opóźniało $T_{\max}$, ale w warunkach na czczo i po karmieniu stężenia maksymalne ($C_{\max}$) są w przybliżeniu takie same (odpowiednio 2015 $\mu\text{g/l}$ w porównaniu do 2221 $\mu\text{g/l}$). Ponadto działanie moczopędne torasemidu jest w prawie takie samo w przypadku podania na czczo i po karmieniu. W związku z tym produkt leczniczy można podawać z jedzeniem lub bez.

U psów wiązanie z białkami osocza wynosi $> 98\%$.

Duża część dawki (około 60%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej substancji macierzystej. Odsetek torasemidu wydalanego z moczem jest w przybliżeniu taki sam w przypadku podawania na czczo i po karmieniu (odpowiednio 61% w porównaniu do 59%).

W moczu zidentyfikowano dwa metabolity (metabolit dealkilowany i hydroksylowany). Substancja macierzysta jest metabolizowana przez rodziny 3A4 i 2E1 wątrobowego cytochromu P450, a w mniejszym stopniu przez 2C9.

Po wielokrotnym podawaniu doustnym torasemidu raz dziennie przez 10 dni, niezależnie od podawanej dawki (w zakresie od 0,1 do 0,4 mg/kg) nie obserwowano akumulacji, nawet jeśli zaobserwowano nieznaczną proporcjonalność w stosunku do dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K30)
Aromat sproszkowanej wątroby wieprzowej
Zagęszczony cukier
Krospowidon (typ B)
Magnezu stearynian

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu.
Tabletki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla zwierząt, aby uniknąć przypadkowego połknięcia.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Blister z poliamidu/aluminium/PVC, zgrzewany z folią aluminiową (każdy blister zawiera 10 tabletek) i pakowane w pudełko tekturowe.

Wszystkie moce są dostępne w następujących wielkościach opakowań:
Opakowania po 30 lub 90 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/18/232/001 – 006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/01/2019

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francja

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

Wydrukowana ulotka informacyjna produktu leczniczego weterynaryjnego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudelko tekturowe (30 tabletek)

Pudelko tekturowe (90 tabletek)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

torasemid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera:

1 mg torasemidu

2 mg torasemidu

4 mg torasemidu

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek do rozgryzania i żucia

90 tabletek do rozgryzania i żucia

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

Podanie doustne

8. OKRES(-Y) KARENCJI

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP) {miesiąc/rok}

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu.
Przechowywać w miejscu niedostępnym dla zwierząt.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt
Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

16. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot) {numer}

**MINIMALNA ILOŚĆ INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia

torasemid



2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



3. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"

Wyłącznie dla zwierząt

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francja

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Isemid 1 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla psów (> 23-60 kg)

torasemid

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera:

Substancja czynna:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidu
Isemid 2 mg	2 mg torasemidu
Isemid 4 mg	4 mg torasemidu

Tabletki do rozgryzania i żucia są brązowe, podłużne i można je podzielić na połowy.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Leczenie objawów klinicznych związanych z zastoinową niewydolnością serca u psów, włączając obrzęk płuc.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku niewydolności nerek.

Nie stosować w przypadku odwodnienia, hipowolemii lub niedociśnienia.

Nie stosować jednocześnie z innymi diuretykami pętlowymi.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W badaniu klinicznym terenowym bardzo często obserwowano niewydolność nerek, wzrost parametrów nerkowych we krwi, hemokoncentrację i zmiany poziomu elektrolitów (chlorek, sód, potas, fosfor, magnez, wapń).

Często obserwowano następujące objawy kliniczne: epizodyczne objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak wymioty i biegunka, odwodnienie, poliuria, polidypsja, nietrzymanie moczu, brak apetytu, utrata masy ciała i letarg.

W badaniach przedklinicznych u zdrowych psów po podaniu zalecanej dawki obserwowano inne efekty zgodne z działaniem farmakologicznym torasemidu, tj. sucha błona śluzowa jamy ustnej, odwracalny wzrost stężenia glukozy i aldosteronu w surowicy, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu i zwiększenie pH moczu.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Psy

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie doustne

Zalecana dawka początkowa/podtrzymująca wynosi od 0,13 do 0,25 mg torasemidu/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego obrzęku płuc, dawkę tę można w razie potrzeby zwiększyć do maksymalnej dawki 0,4 mg/kg masy ciała/dobę, raz dziennie.

Dawki 0,26 mg/kg i wyższe należy podawać przez maksymalnie 5 dni. Po tym okresie dawkę należy zredukować do dawki podtrzymującej, a pies powinien zostać oceniony przez lekarza weterynarii w ciągu kilku dni.

Poniższa tabela przedstawia schemat regulacji dawki zgodnie z zalecanym zakresem dawek od 0,13 do 0,4 mg/kg/dobę:

Masa ciała psa (kg)	Ilość i moc tabletek Isemidu do podania	
	Dawka początkowa/podtrzymująca (0,13 do 0,25 mg/kg/dobę)	Tymczasowa wysoka dawka (0,26 do 0,40 mg/kg/dobę)
	1 mg	
2,5 do 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 do 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 do 8	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	Od 2 do $2 + \frac{1}{2}$
> 8 do 11,5	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
	2 mg	
> 11,5 do 15	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 do 23	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
	4 mg	
> 23 do 30	Od 1 do $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 do 40	Od $1 + \frac{1}{2}$ do 2	Od $2 + \frac{1}{2}$ do 3
> 40 do 60	Od 2 do $2 + \frac{1}{2}$	Od 3 do 4

Dawkę należy dostosować tak, by utrzymać komfort pacjenta, zwracając uwagę na czynność nerek i poziom elektrolitów. Gdy tylko objawy zastoinowej niewydolności serca zostaną opanowane i pacjent będzie stabilny, leczenie należy kontynuować podając najmniejszą skuteczną dawkę, o ile wymagane jest długotrwałe leczenie diuretyczne tym produktem.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Jeśli tabletki nie zostaną spontanicznie spożyte przez psa, można je podać z pokarmem lub bezpośrednio do jamy ustnej.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Nie dotyczy

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na pudełku lub blistrze po upływie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Pozostałe części tabletek należy przechowywać w blistrze i podać przy następnym podaniu. Tabletki należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla zwierząt, aby uniknąć przypadkowego połknięcia.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

Dawka początkowa/podtrzymująca może być tymczasowo zwiększona, w przypadku nasilenia obrzęku płuc, tj. gdy dochodzi do etapu przesiąkania płynu do pęcherzyków płucnych (patrz punkt „Dawkowanie dla każdego gatunku, droga (-i) i sposób podania”).

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

U psów z ostrym obrzękiem płuc, wymagającym natychmiastowego leczenia, należy najpierw rozważyć zastosowanie produktów leczniczych w iniekcji, zanim rozpocznie się doustną terapię diuretykami.

Czynność nerek (pomiar stężenia mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC), stan nawodnienia i poziom elektrolitów w surowicy powinny być monitorowane przed i w czasie leczenia w bardzo regularnych odstępach czasu, zgodnie z oceną stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzaną przez lekarza weterynarii (patrz punkt „Przeciwwskazania” i „Działania niepożądane”). Diuretyczny efekt działania torasemidu może zwiększać się w miarę upływu czasu ze względu na podawanie kolejnych dawek, szczególnie gdy są one większe niż 0,2 mg/kg/dzień; z tego względu należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjenta.

Torasemid należy stosować z ostrożnością w przypadku występowania cukrzycy. U zwierząt chorych na cukrzycę zaleca się monitorowanie glikemii przed rozpoczęciem i w czasie leczenia. Przed rozpoczęciem podawania torasemidu u psów, należy skorygować istniejące zaburzenia równowagi elektrolitowej i/lub wodnej, jeśli występują.

Psy powinny mieć swobodny dostęp do świeżej wody, gdyż torasemid zwiększa pragnienie. W przypadku utraty apetytu i/lub wymiotów i/lub letargu lub w przypadku dostosowywania leczenia, należy ocenić czynność nerek (stężenie mocznika i kreatyniny we krwi oraz stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPC)).

W badaniach klinicznych terenowych skuteczność Isemidu została wykazana, gdy był stosowany jako lek pierwszego rzutu. Nie oceniano zastąpienia alternatywnej terapii diuretykami pętlowymi przez ten produkt leczniczy weterynaryjny i taka zmiana powinna być wprowadzana wyłącznie na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzonej przez lekarza weterynarii.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu nie zostały ocenione dla psów o masie ciała poniżej 2,5 kg. W przypadku tych zwierząt stosować wyłącznie zgodnie z oceną korzyści/ryzyka przeprowadzoną przez lekarza weterynarii.

Tabletki są smakowe.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

W przypadku spożycia produkt leczniczy weterynaryjny może powodować zwiększone wydalanie moczu, zwiększać pragnienie i/lub powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i/lub hipotensję i/lub odwodnienie. Wszelkie częściowo zużyte tabletki należy włożyć z powrotem do blistra oraz do oryginalnego pudełka, aby uniemożliwić dostęp do nich dzieciom. Po przypadkowym połknięciu, szczególnie przez dziecko, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Produkt leczniczy weterynaryjny może powodować reakcje nadwrażliwości (alergiczne) u osób uczulonych na torasemid. Osoby o znanej nadwrażliwości na torasemid, sulfonamidy lub na dowolną substancję pomocniczą, powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym. W przypadku wystąpienia objawów alergii, należy zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi opakowanie.

Po podaniu umyć ręce.

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne na szczurach i królikach wykazały działanie fetotoksyczne po podaniu dawek szkodliwych dla samicy. Ponieważ bezpieczeństwo produktu nie zostało określone u gatunków docelowych, nie zaleca się stosowania produktu w okresie ciąży, laktacji i u zwierząt hodowlanych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Równoczesne podawanie z diuretykami pętlowymi i NLPZ może zmniejszać działanie natriuretyczne. Jednoczesne stosowanie z NLPZ, aminoglikozydami lub cefalosporynami może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności i/lub ototoksyczności tych produktów leczniczych.

Torasemid może antagonizować działanie doustnych środków hipoglikemizujących.

Torasemid może zwiększać ryzyko alergii na sulfonamidy.

W przypadku równoczesnego podawania z kortykosteroidami może dojść do nasilenia objawów utraty potasu.

W przypadku równoczesnego podawania z amfoterycyną B obserwować można zwiększony potencjał nefrotoksyczności oraz nasilenie zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Nie notowano żadnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu torasemidu z digoksyną; jednak hipokaliemia może potęgować arytmie wywołane digoksyną.

Torasemid może redukować wydalanie salicylanów przez nerki, prowadząc do zwiększonego ryzyka toksyczności.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania torasemidu z innymi lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza. Ponieważ wiązanie z białkami ułatwia wydalanie torasemidu przez nerki, zmniejszenie wiązania z powodu wyparcia przez inny lek może być przyczyną oporności diuretycznej. Jednoczesne stosowanie torasemidu z innymi substancjami metabolizowanymi przez cytochrom P450, rodzinę 3A4 (np. enalapryl, buprenorfina, doksycyklina, cyklosporyna) i 2E1 (izofluran, sewofluran, teofilina) może zmniejszać ich klirens z krążenia ogólnoustrojowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych weterynaryjnych, zwłaszcza inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z torasemidem.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Po podaniu zdrowym psom przez 5 kolejnych dni dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od dawki maksymalnej, a następnie podawaniu raz dziennie dawek 3-krotnie i 5-krotnie większych od najwyższej zalecanej dawki podtrzymującej przez 177 dni, oprócz efektów obserwowanych po podaniu produktu w dawce zalecanej (patrz punkt „Działania niepożądane”) notowano także zmiany histopatologiczne w nerkach (śródmiąższowe zapalenie, rozszerzenie kanalików nerkowych i torbiele podtorebkowe). Zmiany w nerkach były nadal obecne po 28 dniach od zakończenia leczenia.

Mikroskopowa charakterystyka zmian sugerowała trwający proces naprawczy. Zmiany te najprawdopodobniej można uważać za skutek działania farmakodynamicznego (diurezy). Nie wiązały się one ze stwardnieniem kłębuszków nerkowych czy zwłóknieniem śródmiąższowym. U psów leczonych dawką do 5 razy większą od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej, obserwowano związane z podaną dawką, przejściowe zmiany w nadnerczach, obejmujące reaktywną hipertrofię/hiperplazję w stopniu minimalnym do średniego, przypuszczalnie związane z wysoką produkcją aldosteronu. Obserwowano wzrost stężenia albuminy w surowicy. U niektórych zwierząt po podaniu dawki 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej obserwowano zmiany w EKG bez jakichkolwiek objawów klinicznych (zwiększenie częstości załamek P i/lub odstępu QT). Jako przyczyny nie można wykluczyć zmian ilości elektrolitów w osoczu.

Po podaniu dawki 3 i 5-krotnie większej od najwyższej zalecanej dawki terapeutycznej u zdrowych psów obserwowano zmniejszenie apetytu, co w niektórych przypadkach doprowadziło do spadku masy ciała.

W przypadku przedawkowania leczenie zależy od decyzji lekarza weterynarii, podjętej w oparciu o występujące objawy.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INNE INFORMACJE

Wielkości opakowań:

Każdy blister zawiera 10 tabletek i jest pakowany w pudełko tekturowe.

Wszystkie moce są dostępne w opakowaniach po 30 lub 90 tabletek.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Właściwości farmakodynamiczne

Torasemid należy do diuretyków pętlowych z klasy pirydylo-3-sulfonylomocznika, zwanych również diuretykami o silnym działaniu. Torasemid ma strukturę chemiczną pomiędzy diuretykami pętlowymi (takimi jak furosemid) a blokerami kanału Cl^- .

Głównym miejscem działania torasemidu jest grube ramię wstępujące pętli Henlego, gdzie oddziałuje on z kotransporterami $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, zlokalizowanymi w błonie podstawnej (od strony moczu) i blokuje aktywne wchłanianie zwrotne sodu i chlorku. Z tego powodu działanie moczopędne torasemidu koreluje lepiej ze stopniem wydalania torasemidu z moczem niż z jego stężeniem we krwi.

Ponieważ ramię wstępujące pętli Henlego jest nieprzepuszczalne dla wody, zahamowanie przechodzenia Na^+ i Cl^- ze światła do przestrzeni śródmiąższowej zwiększa stężenie jonów w świetle i wytwarza hipertoniczne interstitium w rdzeniu nerki. W konsekwencji hamowane jest wchłanianie zwrotne wody z przewodu zbiorczego, a objętość wody po stronie światła ulega zwiększeniu.

Torasemid powoduje znaczące, zależne od dawki, zwiększenie przepływu moczu i wydalanie sodu i potasu z moczem. Torasemid ma silniejsze, dłużej trwające działanie moczopędne niż furosemid.

Właściwości farmakokinetyczne

U psów po jednokrotnym podaniu dożylnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, średni klirens całkowity wynosił 22,1 ml/h/kg, przy średniej objętości dystrybucji wynoszącej 166 ml/kg i średnim końcowym okresie półtrwania wynoszącym około 6 godzin. Po podaniu doustnym torasemidu w dawce 0,2 mg/kg masy ciała całkowita biodostępność wynosiła około 99% w oparciu o dane dotyczące stężenia w osoczu w funkcji czasu oraz 93% w oparciu o dane dotyczące stężenia w moczu w funkcji czasu.

Karmienie znacząco zwiększało $\text{AUC}_{0-\infty}$ torasemidu o 37% i nieznacznie opóźniało $T_{\max}$, ale w warunkach na czczo i po karmieniu stężenia maksymalne ($C_{\max}$) są w przybliżeniu takie same (odpowiednio 2015 $\mu\text{g/l}$ w porównaniu do 2221 $\mu\text{g/l}$). Ponadto działanie moczopędne torasemidu jest w prawie takie samo w przypadku podania na czczo i po karmieniu. W związku z tym produkt leczniczy można podawać z jedzeniem lub bez.

U psów wiązanie z białkami osocza wynosi $> 98\%$.

Duża część dawki (około 60%) jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej substancji macierzystej. Odsetek torasemidu wydalanego z moczem jest w przybliżeniu taki sam w przypadku podawania na czczo i po karmieniu (odpowiednio 61% w porównaniu do 59%).

W moczu zidentyfikowano dwa metabolity (metabolit dealkilowany i hydroksylowany). Substancja macierzysta jest metabolizowana przez rodziny 3A4 i 2E1 wątrobowego cytochromu P450, a w mniejszym stopniu przez 2C9.

Po wielokrotnym podawaniu doustnym torasemidu raz dziennie przez 10 dni, niezależnie od podawanej dawki (w zakresie od 0,1 do 0,4 mg/kg) nie obserwowano akumulacji, nawet jeśli zaobserwowano nieznaczną proporcjonalność w stosunku do dawki.