

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA**

## 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)  
Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (> 11,5-23 kg)  
Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (> 23-60 kg)

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

### Djelatna tvar:

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

### Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Duguljasta smeđa tableta s razdjelnom linijom. Tableta se može podijeliti na dvije polovice.

## 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

### 4.1 Ciljne vrste životinja

Psi.

### 4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Za liječenje kliničkih znakova povezanih s kongestivnim zatajenjem srca, uključujući i plućni edem.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja bubrega.

Ne primjenjivati u slučajevima dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije.

Ne primjenjivati istovremeno s drugim diureticima Henleove petlje.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

### 4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Početna doza/doza održavanja može se privremeno povećati ako plućni edem postane ozbiljniji, tj. dođe do stanja alveolarnog edema (vidi odjeljak 4.9).

### 4.5 Posebne mjere predostrožnosti za primjenu

#### Posebne mjere predostrožnosti za primjenu na životinjama

Kod pasa s akutnim plućnim edemom koji zahtijeva hitno liječenje, prije primjene oralne terapije potrebno je razmotriti mogu li se primijeniti medicinski proizvodi koji se daju injekcijom.

Bubrežna funkcija (mjerenje ureje i kreatinina u krvi, kao i proteina u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu), status hidratacije i status elektrolita u serumu treba pratiti prije i tijekom liječenja u redovitim intervalima u skladu s procjenom koristi i rizika koju izvrši odgovorni veterinar (vidi odjeljke 4.3 i 4.6 SPC). Diuretski učinak torasemida može se povećati s vremenom nakon ponovljene primjene doza, posebice pri dozama većim od 0,2 mg/kg/dnevno; stoga će možda biti potrebno češće nadziranje.

Torasemid treba oprezno primjenjivati u slučaju dijabetesa melitusa. Prije i tijekom liječenja preporučuje se praćenje glikemije kod životinja s dijabetesom. Kod pasa kod kojih od prije postoji neravnoteža elektrolita i/ili vode potrebno je prije primjene torasemida korigirati to stanje.

Budući da torasemid povećava žeđ, psi trebaju imati slobodan pristup svježoj vodi.

U slučaju gubitka apetita i/ili povraćanja i/ili letargije ili u slučaju prilagodbe liječenja, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (ureju i kreatinin u krvi, kao i protein u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu).

U kliničkim terenskim ispitivanjima učinak Isemida je dokazan kada se primjenjivao kao primarna terapija. Prijelaz liječenja s drugog diuretika Henleove petlje na ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije procijenjen te takvu promjenu treba provesti samo na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Neškodljivost i učinkovitost proizvoda nije procijenjena za pse lakše od 2,5 kg. Za te životinje primjenjujte lijek samo u skladu s procjenom koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Tablete su aromatizirane.

#### Posebne mjere predostrožnosti koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti pojačano mokrenje, žeđ i/ili gastrointestinalne smetnje i/ili hipotenziju i/ili dehidraciju ako se proguta. Sve djelomično iskorištene tablete treba vratiti u pakovanje s blisterima i originalnu kutiju kako bi se spriječio pristup djece tabletama. U slučaju slučajnog gutanja, posebice ako su u pitanju djeca, odmah zatražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o lijeku ili etiketu.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti preosjetljivost (alergijsku reakciju) kod osoba koje su osjetljive na torasemid. Osobe preosjetljive na torasemid, sulfonamide ili na bilo koji drugi sastojak trebaju izbjegavati kontakt s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom. Ako se pojave simptomi alergije, zatražite pomoć liječnika i pokažite mu pakovanje proizvoda.

Nakon uporabe operite ruke.

#### **4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)**

U kliničkoj terenskoj studiji vrlo su često primijećeni bubrežna insuficijencija, povišeni bubrežni parametri u krvi, hemokonzentracija i promjene razine elektrolita (klorida, natrija, kalija, fosfora, magnezija, kalcija).

Često su primijećeni sljedeći klinički znakovi: povremeni gastrointestinalni znakovi kao što su povraćanje i proljev, dehidracija, poliurija, polidipsija, urinarna inkontinencija, anoreksija, gubitak težine i letargija.

Drugi učinci u skladu s djelovanjem torasemida primijećeni su u pretkliničkim ispitivanjima u zdravih pasa pri preporučenim dozama, tj. suha sluznica usne šupljine, reverzibilno povećanje koncentracija glukoze i aldosterona u serumu, smanjenje specifične težine urina i povećanje pH vrijednosti urina.

Učestalost nuspojave je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e) )

- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

#### **4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja**

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i zečevima pokazala su fetotoksičnost lijeka pri maternotoksičnim dozama. Budući da neškodljivost proizvoda nije utvrđena u ciljnih vrsta, upotreba proizvoda ne preporučuje se tijekom trudnoće, laktacije i u rasplodnih životinja.

#### **4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija**

Istovremena primjena diuretika Henleove petlje i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL-a) može rezultirati smanjenom natriuretičkom reakcijom.

Istovremena primjena s NSPUL-ima, aminoglikozidima ili cefalosporinima može povećati rizik od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti tih lijekova.

Torasemid može djelovati antagonistički djelovanju oralnih antidijabetika.

Torasemid može povećati rizik od alergije na sulfonamide.

U slučajevima istovremene primjene s kortikosteroidima, učinak gubitka kalija može se potencirati. U slučajevima istovremene primjene s amfotericinom B, može se primijetiti povećana mogućnost nefrotoksičnosti i intenziviranja neravnoteže elektrolita.

Farmakokinetičke interakcije nisu prijavljene nakon istovremene primjene torasemida i digoksina; no hipokalijemija može pojačati aritmiju induciranu digoksinom.

Torasemid može smanjiti renalno izlučivanje salicilata, što može dovesti do povećanog rizika od toksičnosti.

Potrebno je biti pažljiv pri primjeni torasemida s drugim lijekovima koji se lako vežu za proteine plazme. Budući da vezanje za proteine olakšava renalno izlučivanje torasemida, smanjenje vezivanja zbog istiskivanja drugim lijekom može prouzročiti otpornost na diuretike.

Istovremena primjena torasemida i drugih tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 obitelji 3A4 (npr. enalapril, buprenorfina, dioksidiklina, ciklosporina) i 2E1 (izoflurana, sevoflurana, teofilina) može smanjiti izlučivanje iz sustavne cirkulacije.

Učinak antihipertenzivnih veterinarsko-medicinskih proizvoda, posebice inhibitora enzima konverzije angiotenzina (ACE), može biti pojačan kod istovremene primjene s torasemidom.

#### **4.9 Količine koje se primjenjuju i način primjene**

Oralna upotreba.

Preporučena početna doza/doza održavanja je 0,13 do 0,25 mg torasemida/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

U slučaju umjerenog do teškog plućnog edema, ova se doza može povećati, ako je potrebno, do maksimalne doze od 0,4 mg/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

Doze od 0,26 mg/kg i veće ne smiju se primjenjivati dulje od 5 dana. Nakon tog perioda, dozu treba smanjiti na dozu održavanja i nakon nekoliko dana veterinar treba pregledati psa.

Sljedeća tablica prikazuje shemu prilagodbe doze unutar preporučenog raspona doze od 0,13 do 0,4 mg/kg/dnevno:

Tjelesna težina psa (kg)	Broj i jačina tableta Isemida za primjenu	
	Početna doza/doza održavanja (0,13 do 0,25 mg/kg/dnevno)	Privremena visoka doza (0,26 do 0,40 mg/kg/dnevno)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 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
	<b>4 mg</b>	
> 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

Dozu treba prilagoditi kako bi se pacijent dobro osjećao uz praćenje statusa bubrežne funkcije i elektrolita. Kada se znakovi kongestivnog zatajenja srca stave pod kontrolu i pacijent postane stabilan, treba nastaviti s primjenom minimalne učinkovite doze, ako se zahtijeva dugotrajna diuretska terapija ovim proizvodom.

Ako pas ne uzima spontano tabletu, može mu se dati u hrani ili izravno u usta.

#### 4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Nakon primjene trostruko i peterostruko većih doza lijeka od maksimalne tijekom 5 uzastopnih dana na zdravim psima nakon čega je slijedila primjena tijekom 177 dana trostruko i peterostruko većih doza od maksimalne preporučene terapijske doze održavanja, primijećene su histopatološke promjene na bubrezima (intersticijska upala, dilatacija renalnih tubula i subskapularne ciste) osim učinaka primijećenih nakon primjene preporučene doze (vidi odjeljak 4.6). Bubrežne lezije još su uvijek bile prisutne 28 dana nakon završetka primjene. Mikroskopske karakteristike lezija ukazuju na to da je oporavak u tijeku. Te se lezije najvjerojatnije mogu smatrati rezultatom farmakodinamičkog učinka (diureze) i nisu bile povezane s pokazateljima glomeruloskleroze ili intersticijske fibroze. Promjene nadbubrežne žlijezde uslijed reakcije na prolaznu dozu, koje se sastoje od minimalne do umjerene reaktivne hipertrofije/hiperplazije, vjerojatno povezane s povećanom proizvodnjom aldosterona, primijećene su u pasa kod kojih su primjenjivane doze do 5 puta veće od najveće preporučene terapijske doze. Primijećeno je povećanje koncentracije serumskog albumina. Promjene EKG-a bez drugih kliničkih znakova (povećanje vala P i/ili intervala QT) primijećene su kod nekih životinja nakon primjene doze 5 puta veće od najveće preporučene doze. Uzročna uloga promjene vrijednosti elektrolita u plazmi ne može se isključiti.

Nakon primjene trostruko i peterostruko veće doze od najveće preporučene terapijske doze u zdravih pada primijećeno je smanjenje apetita koje je u nekim slučajevima dovelo do gubitka težine.

U slučaju predoziranja, o liječenju treba odlučiti odgovorni veterinar na temelju prisutnih znakova.

#### 4.11 Karencija

Nije primjenjivo.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: Kardiovaskularni sustav, diuretici snažnog učinka, obični sulfonamidi  
ATC klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda QC03CA04

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Torasemid pripada klasi piridine-3-sulfonilureje diuretika Henleove petlje, također zvanima i diureticima snažnog učinka. Torasemid ima kemijsku strukturu između diuretika Henleove petlje (poput furosevida) i blokatora kalcijevih kanala.

Primarno mjesto djelovanja torasemida je debeli uzlazni krak Henleove petlje, gdje međudjeluje s kotransporterom  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  lokaliziranim u luminalnoj membrani (strana urina) i blokira aktivnu reapsorpciju natrija i klorida. Stoga diuretska aktivnost torasemida korelira bolje s brzinom izlučivanja torasemida u urinu nego s koncentracijom u krvi.

Budući da je uzlazni krak Henleove petlje nepropustan za vodu, inhibicija kretanja  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  od lumena do međuprostora povećava koncentraciju iona u lumenu i proizvodi hipertonički medularni intersticij. Kao posljedica toga, reapsorpcija vode iz kanala za prikupljanje inhibirana je i volumen vode na luminalnoj strani se povećava.

Torasemid prouzrokuje znatno povećanje protoka urina ovisno o dozi i izlučivanje natrija i kalija urinom. Torasemid ima snažnije i dugotrajnije diuretsko djelovanje od furosevida.

### 5.2 Farmakokinetički podaci

U pasa, nakon jedne intravenozne doze od 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, srednji ukupni klirens bio je 22,1 mL/h/kg, sa srednjim volumenom distribucije od 166 mL/kg i srednjim terminalnim poluživotom od oko 6 sati. Nakon oralne primjene 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, apsolutna bioraspoloživost je oko 99 % na temelju podataka o koncentraciji plazme tijekom vremena i 93% na temelju podataka o koncentraciji urina tijekom vremena.

Hranjenje je znatno povećalo  $\text{AUC}_{0-\infty}$  torasemida za 37% i malo odgodilo  $T_{\max}$ , no natašte i nakon jela maksimalne koncentracije ( $C_{\max}$ ) približno su iste (2015  $\mu\text{g/L}$  odnosno 2221  $\mu\text{g/L}$ ). Osim toga, diuretički učinak torasemida približno je isti ako se primjenjuje natašte i nakon jela. Stoga se ovaj medicinski proizvod može primjenjivati s hranom ili bez nje.

U pasa, vezanje za proteine plazme je > 98%.

Velik dio doze (oko 60%) izlučuje se urinom kao nepromijenjena izvorna tvar. Udio torasemida izlučenog u urinu približno je isti kod primjene natašte i nakon jela (61 % u odnosu na 59 %).

Dva metabolita (metabolit dealkilacije i hidroksilni metabolit) identificirani su u urinu. Izvorna tvar metabolizirana je jetrenim citokromom P450 obitelji 3A4 i 2E1 i u manjoj mjeri 2C9.

Nije primijećena akumulacija torasemida nakon ponavljanja oralne primjene jednom dnevno tijekom 10 dana, bez obzira na primijenjenu dozu (od 0,1 do 0,4 mg/kg) čak i ako je primijećena određena proporcionalnost iznad doze.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Monohidrat laktoze

Celuloza, mikrokristalična

Povidon (K30)

Prah s okusom svinjske jetre

Stlačiv šećer

Krosopovidon (tip B)

Magnezijev stearat

## **6.2 Glavne inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 4 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju**

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja. Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene. Čuvajte tablete izvan dohvata životinja kako biste spriječili neželjeno gutanje.

## **6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja**

Blister pakovanje od poliamida/aluminija/PVC-a, toplinski zabrtvljeno aluminijskom folijom (svaki blister sadrži 10 tableta), u kartonskoj kutiji.

Sve jačine dostupne su u sljedećim veličinama pakovanja:

Veličine pakovanja od 30 ili 90 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

## **6.6 Posebne mjere predostrožnosti za odlaganje neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tog proizvoda**

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

EU/2/18/232/001 – 006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09/01/2019

## **10 DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web-stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

## **ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE**

Nije primjenjivo.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKI DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI  
ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**



**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKI DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI  
ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije u promet

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
Francuska

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

Tiskana uputa o VMP mora sadržavati naziv i adresu proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**

VMP se izdaje na veterinarski recept.

**C. IZVJEŠĆE O MRL**

Nije primjenjivo.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP**

## **A. OZNAČAVANJE**

## PODACI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (30 tableta)

Kartonska kutija (90 tableta)

### 1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (11,6-23 kg)

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (23,1-60 kg)

torasemid

### 2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

1 mg torasemida

2 mg torasemida

4 mg torasemida

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje

### 4. VELIČINA PAKOVANJA

30 tableta za žvakanje

90 tableta za žvakanje

### 5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Psi

### 6. INDIKACIJA(E)

### 7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

Oralna upotreba.

### 8. KARENCIJA

**9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO**

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

**10. ROK VALJANOSTI**

EXP mjesec/godina

**11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA**

Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene.  
Čuvati izvan dohvata životinja.

**12. POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ODLAGANJE NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Odlaganje: pročitajte uputu o VMP.

**13. RIJEČI “ SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO**

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

**14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”**

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

**15. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

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

**17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA**

Lot {broj}

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA BLISTERIMA ILI TRAKAMA**

**Blister**

**1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje

torasemid



**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**



**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ PROIZVODNE SERIJE**

Lot:

**5. RIJEČI "SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA"**

Samo za primjenu na životinjama.

## **B. UPUTA O VMP**

## UPUTA O VMP

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (11,6-23 kg)

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (23,1-60 kg)

### **1. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE PROIZVODNE SERIJE, AKO JE RAZLIČITO**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

Francuska

Proizvođač biološki djelatnih tvari i proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

Francuska

Ceva Santé Animale

Boulevard de la Communication,

Zone autoroutière

53950 Louverne

Francuska

### **2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA**

Isemid 1 mg, tablete za žvakanje za pse (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg, tablete za žvakanje za pse (11,6-23 kg)

Isemid 4 mg, tablete za žvakanje za pse (23,1-60 kg)

torasemid

### **3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA**

Svaka tableta za žvakanje sadrži:

#### **Djelatna tvar:**

Isemid 1 mg                      1 mg torasemida

Isemid 2 mg                      2 mg torasemida

Isemid 4 mg                      4 mg torasemida

Tablete su smeđe boje, duguljastog oblika, namijenjene su za žvakanje i mogu se podijeliti na dvije polovice.

### **4. INDIKACIJA(E)**

Za liječenje kliničkih znakova povezanih s kongestivnim zatajenjem srca, uključujući i plućni edem.



## **5. KONTRAINDIKACIJE**

Ne primjenjivati u slučajevima zatajenja bubrega.

Ne primjenjivati u slučajevima dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije.

Ne primjenjivati istovremeno s drugim diureticima Henleove petlje.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

## **6. NUSPOJAVE**

U kliničkoj terenskoj studiji vrlo su često primijećeni bubrežna insuficijencija, privremeno povišeni bubrežni parametri u krvi, hemokoncentracija i promjene razine elektrolita (klorida, natrija, kalija, fosfora, magnezija, kalcija).

Često su primijećeni sljedeći klinički znakovi: povremeni gastrointestinalni znakovi kao što su povraćanje i proljev, dehidracija, poliurija, polidipsija, urinarna inkontinencija, anoreksija, gubitak težine i letargija.

Drugi učinci u skladu s djelovanjem torasemida primijećeni su u pretkliničkim ispitivanjima u zdravih pasa pri preporučenim dozama, tj. primijećeni su suha sluznica usne šupljine, reverzibilno povećanje koncentracija glukoze i aldosterona u serumu, smanjenje specifične težine urina i povećanje pH vrijednosti urina u pretkliničkim ispitivanjima u zdravih pasa pri preporučenim dozama.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e) )
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja )
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

## **7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA**

Psi.

## **8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Oralna upotreba.

Preporučena početna doza/doza održavanja je 0,13 do 0,25 mg torasemida/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

U slučaju umjerenog do teškog plućnog edema, ova se doza može povećati, ako je potrebno, do maksimalne doze od 0,4 mg/kg tjelesne težine/jednom dnevno.

Doze od 0,26 mg/kg i veće ne smiju se primjenjivati dulje od 5 dana. Nakon tog perioda, dozu treba smanjiti na dozu održavanja i nakon nekoliko dana veterinar treba pregledati psa.

Sljedeća tablica prikazuje shemu prilagodbe doze unutar preporučenog raspona doze od 0,13 do 0,4 mg/kg/dnevno:

Tjelesna težina psa (kg)	Broj i jačina tableta Isemida za primjenu	
	Početna doza/doza održavanja (0,13 do 0,25 mg/kg/dnevno)	Privremena visoka doza (0,26 do 0,40 mg/kg/dnevno)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 do 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 do 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	<b>4 mg</b>	
> 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

Dozu treba prilagoditi kako bi se pacijent dobro osjećao uz praćenje statusa bubrežne funkcije i elektrolita. Kada se znakovi kongestivnog zatajenja srca stave pod kontrolu i pacijent postane stabilan, treba nastaviti s primjenom minimalne učinkovite doze, ako se zahtijeva dugotrajna diuretska terapija ovim proizvodom.

## 9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Ako pas ne uzima spontano tabletu, može mu se dati u hrani ili izravno u usta.

## 10. KARENCIJA

Nije primjenjivo.

## 11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Čuvati izvan dosega i pogleda djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na kutiji i ili blisteru iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Preostale dijelove tableta treba pohraniti u blister i dati prilikom sljedeće primjene.

Čuvajte tablete izvan dohvata životinja kako biste spriječili neželjeno gutanje.

## 12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu životinja:

Početna doza/doza održavanja može se privremeno povećati ako plućni edem postane ozbiljniji, tj. dođe do stanja alveolarnog edema (vidi odjeljak "Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, načini i put(evi) primjene").

#### Posebne mjere predostrožnosti za primjenu na životinjama:

Kod pasa s akutnim plućnim edemom koji zahtijeva hitno liječenje, prije primjene oralne terapije potrebno je razmotriti mogu li se primijeniti medicinski proizvodi koji se daju injekcijom.

Bubrežna funkcija (mjerenje ureje i kreatinina u krvi, kao i proteina u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu), status hidratacije i status elektrolita u serumu treba pratiti prije i tijekom liječenja u redovitim intervalima u skladu s procjenom koristi i rizika izvrši odgovorni veterinar (vidi odjeljke "Kontraindikacije" i "Nuspojave"). Diuretski učinak torasemida može se povećati s vremenom nakon ponovljene primjene doza, posebice pri dozama većim od 0,2 mg/kg/dnevno; stoga će možda biti potrebno češće nadziranje.

Torasemid treba oprezno primjenjivati u slučaju dijabetesa melitusa. Prije i tijekom liječenja preporučuje se praćenje glikemije kod životinja s dijabetesom. Kod pasa kod kojih od prije postoji neravnoteža elektrolita i/ili vode potrebno je prije primjene torasemida korigirati to stanje.

Budući da torasemid povećava žeđ, psi trebaju imati slobodan pristup svježoj vodi.

U slučaju gubitka apetita i/ili povraćanja i/ili letargije ili u slučaju prilagodbe liječenja, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (ureju i kreatinin u krvi, kao i protein u urinu: omjer proteina i kreatinina u urinu).

U kliničkim terenskim ispitivanjima učinak Isemida pokazao se kada se primjenjivao kao primarna terapija. Prijelaz liječenja s drugog diuretika Henleove petlje na ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije procijenjen te takvu promjenu treba provesti samo na temelju procjene koristi i rizika od strane odgovornog veterinara.

Neškodljivost i učinkovitost proizvoda nije procijenjena za pse lakše od 2,5 kg. Za te životinje primjenjujte lijek samo u skladu s procjenom koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Tablete su aromatizirane.

#### Posebne mjere predostrožnosti koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti pojačano mokrenje, žeđ i/ili gastrointestinalne smetnje i/ili hipotenziju i/ili dehidraciju ako se proguta. Sve djelomično iskorištene tablete treba vratiti u pakovanje s blisterima i originalnu kutiju kako bi se spriječio pristup djece tabletama.

U slučaju slučajnog gutanja, posebice ako su u pitanju djeca, odmah zatražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o lijeku ili etiketu.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod može prouzročiti preosjetljivost (alergijsku reakciju) kod osoba koje su osjetljive na torasemid. Osobe preosjetljive na torasemid, sulfonamide ili na bilo koji drugi sastojak trebaju izbjegavati kontakt s ovim veterinarsko-medicinskim proizvodom. Ako se pojave simptomi alergije, zatražite pomoć liječnika i pokažite mu pakovanje proizvoda. Nakon uporabe operite ruke.

#### Graviditet i laktacija

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i zečevima pokazala su fetotoksičnost lijeka pri maternotoksičnim dozama. Budući da neškodljivost proizvoda nije utvrđena u ciljnih vrsta, upotreba proizvoda ne preporučuje se tijekom trudnoće, laktacije i u rasplodnih životinja.

#### Interakcija s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Istovremena primjena diuretika Henleove petlje i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL-a) može rezultirati smanjenom natriuretičkom reakcijom.

Istovremena primjena s NSPUL-ima, aminoglikozidima ili cefalosporinima može povećati rizik od nefrotoksičnosti i/ili ototoksičnosti tih lijekova.

Torasemid može djelovati antagonistički djelovanju oralnih antidijabetika.

Torasemid može povećati rizik od alergije na sulfonamide.

U slučajevima istovremene primjene s kortikosteroidima, učinak gubitka kalija može se potencirati. U slučajevima istovremene primjene s amfotericinom B, može se primijetiti povećana mogućnost nefrotoksičnosti i intenziviranja neravnoteže elektrolita.

Farmakokinetičke interakcije nisu prijavljene nakon istovremene primjene torasemida i digoksina; no hipokalijemija može pojačati aritmiju induciranu digoksinom.

Torasemid može smanjiti renalno izlučivanje salicilata, što može dovesti do povećanog rizika od toksičnosti.

Potrebno je biti pažljiv pri primjeni torasemida s drugim lijekovima koji se lako vežu za proteine plazme. Budući da vezanje za proteine olakšava renalno izlučivanje torasemida, smanjenje vezivanja zbog istiskivanja drugim lijekovima može prouzročiti otpornost na diuretike.

Istovremena primjena torasemida i drugih tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 obitelji 3A4 (npr. enalaprila, buprenorfina, dioksiciklina, ciklosporina) i 2E1 (izoflurana, sevoflurana, teofilina) može smanjiti izlučivanje iz sustavne cirkulacije.

Učinak antihipertenzivnih veterinarsko-medicinskih proizvoda, posebice inhibitora enzima konverzije angiotenzina (ACE), može biti pojačan kod istovremene primjene s torasemidom.

#### Predoziranje (simptomi, postupci u hitnim slučajevima, antidoti):

Nakon primjene trostruko i peterostruko većih doza lijeka od maksimalne tijekom 5 uzastopnih dana na zdravim psima nakon čega je slijedila primjena tijekom 177 dana trostruko i peterostruko većih doza od maksimalne preporučene terapijske doze održavanja, primijećene su histopatološke promjene na bubrezima (intersticijska upala, dilatacija renalnih tubula i subskapularne ciste) osim učinaka primijećenih nakon primjene preporučene doze (vidi odjeljak "Nuspojave"). Bubrežne lezije još su uvijek bile prisutne 28 dana nakon završetka primjene. Mikroskopske karakteristike lezija ukazuju na to da je oporavak u tijeku. Te se lezije najvjerojatnije mogu smatrati rezultatom farmakodinamičkog učinka (diureze) i nisu bile povezane s pokazateljima glomeruloskleroze ili intersticijske fibroze. Promjene nadbubrežne žlijezde uslijed reakcije na prolaznu dozu, koje se sastoje od minimalne do umjerene reaktivne hipertrofije/hiperplazije, vjerojatno povezane s povećanom proizvodnjom aldosterona, primijećene su u pasa kod kojih su primjenjivane doze do 5 puta veće od najveće preporučene terapijske doze. Primijećeno je povećanje koncentracije serumskog albumina. Promjene EKG-a bez drugih kliničkih znakova (povećanje vala P i/ili intervala QT) primijećene su kod nekih životinja nakon primjene doze 5 puta veće od najveće preporučene doze. Uzročna uloga promjene vrijednosti elektrolita u plazmi ne može se isključiti. Nakon primjene trostruko i peterostruko veće doze od najveće preporučene terapijske doze u zdravih pada primijećeno je smanjenje apetita koje je u nekim slučajevima dovelo do gubitka težine.

U slučaju predoziranja, o liječenju treba odlučiti odgovorni veterinar na temelju prisutnih znakova.

### **13. POSEBNE MJERE PREDOSTROŽNOSTI ZA ODLAGANJE NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA**

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijal dobiven primjenom tog veterinarsko-medicinskog proizvoda mora se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

### **14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA**

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web-stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

### **15. OSTALE INFORMACIJE**

#### Veličine pakovanja

Svaki blister sadrži 10 tableta i pakiran je u kartonsku kutiju.

Sve jačine dostupne su u veličinama pakovanja od 30 ili 90 tableta.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

#### Farmakodinamička svojstva

Torasemid pripada klasi piridine-3-sulfonilureje diuretika Henleove petlje, također zvanima i diureticima snažnog učinka. Torasemid ima kemijsku strukturu između diuretika Henleove petlje (poput furosemida) i blokatora kalcijevih kanala.

Primarno mjesto djelovanja torasemida je debeli uzlazni krak Henleove petlje, gdje međudjeluje s kotransporterom  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  lokaliziranim u luminalnoj membrani (strana urina) i blokira aktivnu reapsorpciju natrija i klorida. Stoga diuretska aktivnost torasemida korelira bolje s brzinom izlučivanja torasemida u urin nego s koncentracijom u krvi. Budući da je uzlazni krak Henleove petlje nepropustan za vodu, inhibicija kretanja  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  od lumena do međuprostora povećava koncentraciju iona u lumenu i proizvodi hipertonički medularni intersticij. Kao posljedica toga, reapsorpcija vode iz kanala za prikupljanje inhibirana je i volumen vode na luminalnoj strani se povećava.

Torasemid prouzrokuje znatno povećanje protoka urina ovisno o dozi i izlučivanje natrija i kalija urinom. Torasemid ima snažnije i dugotrajnije diuretsko djelovanje od furosemida.

#### Farmakokinetički podaci

U pasa, nakon jedne intravenozne doze od 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, srednji ukupni klirens bio je 22,1 mL/h/kg, sa srednjim volumenom distribucije od 166 mL/kg i srednjim terminalnim poluživotom od oko 6 sati. Nakon oralne primjene 0,2 mg torasemida/kg tjelesne težine, apsolutna bioraspoloživost je oko 99 % na temelju podataka o koncentraciji plazme tijekom vremena i 93 % na temelju podataka o koncentraciji urina tijekom vremena.

Hranjenje je znatno povećalo  $\text{AUC}_{0-\infty}$  torasemida za 37 % i malo odgodilo  $T_{\text{max}}$ , no natašte i nakon jela maksimalne koncentracije ( $C_{\text{max}}$ ) približno su iste (2015  $\mu\text{g/L}$  odnosno 2221  $\mu\text{g/L}$ ). Osim toga, diuretički učinak torasemida približno je isti ako se primjenjuje natašte i nakon jela. Stoga se ovaj medicinski proizvod može primjenjivati s hranom ili bez nje.

U pasa, vezanje za proteine plazme je > 98 %.

Velik dio doze (oko 60 %) izlučuje se urinom kao nepromijenjena izvorna tvar. Udio torasemida izlučenog u urin približno je isti kod primjene natašte i nakon jela (61 % u odnosu na 59 %).

Dva metabolita (metabolit dealkilacije i hidroksilni metabolit) identificirani su u urin. Izvorna tvar metabolizirana je jetrenim citokromom P450 obitelji 3A4 i 2E1 i u manjoj mjeri 2C9.

Nije primijećena akumulacija torasemida nakon ponavljanja oralne primjene jednom dnevno tijekom 10 dana, bez obzira na primijenjenu dozu (od 0,1 do 0,4 mg/kg) čak i ako je primijećena određena proporcionalnost iznad doze.