PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid 1 mg žvýkací tablety pro psy (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg žvýkací tablety pro psy (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg žvýkací tablety pro psy (> 23-60 kg)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Léčivá látka:
Isemid 1 mg žvýkací tablety
Torasemidum 1 mg

Isemid 2 mg žvýkací tablety
Torasemidum 2 mg

Isemid 4 mg žvýkací tablety
Torasemidum 4 mg

Pomocné látky:

Kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek
Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulosa
Povidon (K30)
Prášková příchuť vepřových jater
Stlačitelná sacharosa
Krospovidon (typ B)
Magnesium-stearát

Hnědavé, oválné žvýkací tablety s dělící rýhou.

Žvýkací tablety lze rozdělit na dvě poloviny.

3. KLINICKÉ INFORMACE

3.1 Cílové druhy zvířat

Psi.

3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh zvířat

K léčbě klinických příznaků souvisejících s městnavým srdečním selháním u psů včetně plicního edému.

3.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě selhání ledvin.
Nepoužívat v případě dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze.

Nepoužívat souběžně s jinými kličkovými diuretiky.
Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

3.4 Zvláštní upozornění

Počáteční/udržovací dávka může být dočasně zvýšena, a to v případě kdy se plicní edém stává závažnějším, tj. při dosažení alveolárního edému (viz bod 3.9).

3.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:
U psů s akutním plicním edémem, kteří vyžadují pohotovostní léčbu, se před zahájením perorální diuretické léčby musí zvážit použití injekčních léků.

Funkce ledvin (měření hladiny močoviny a kreatininu v krvi, také poměr bílkoviny a kreatininu (UPC) v moči), stav hydratace a stav elektrolytů v séru by měly být sledovány před léčbou a během léčby v naprosto pravidelných intervalech podle posouzení poměru terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem (viz bod 3.3 a 3.6 tohoto SPC). Po opakovaném podávání se diuretická odpověď na torasemid může v průběhu času zvýšit, zejména při dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den; proto by mělo být zváženo častější sledování.

Torasemid se má podávat obezřetně v případě diabetes mellitus. U diabetických zvířat se doporučuje monitorování glykémie před léčbou a během léčby. U psů s dříve existující nerovnováhou elektrolytů anebo vody, je třeba před zahájením léčby torasemidem tento stav upravit.

Jelikož torasemid zvyšuje žízeň, psi by měli mít volný přístup k vodě. V případě ztráty chuti k jídlu, zvracení, letargie nebo v případě úpravy léčby je třeba sledovat renální funkce (močovina v krvi a kreatinin, jakož i poměr bílkovin a kreatininu (UPC) v moči).

Klinické studie prokázaly účinnost veterinárního léčivého přípravku, pokud byl použit jako léčba první volby. Přechod léčby z jiného kličkového diuretika na tento veterinární léčivý přípravek nebyl hodnocen a taková změna by měla být provedena pouze na základě posouzení terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku nebyla hodnocena u psů s hmotností nižší než 2,5 kg. U těchto zvířat se používá pouze podle posouzení prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Žvýkací tablety jsou ochucené.
Žvýkací tablety uchovávejte mimo dosah zvířat, aby se předešlo jakémukoliv náhodnému požití.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:
Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit zvýšené močení, žízeň, gastrointestinální poruchy, hypotenzi a dehydrataci při jeho požití. Jakékoliv částečně použité tablety se musí vrátit do blistrů a poté do původní krabičky, aby se zabránilo přístupu dětem.
V případě náhodného požití přípravku, zvláště u dětí, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat reakce z přecitlivělosti (alergické reakce) u osob, které jsou přecitlivělé na torasemid. Lidé se známou přecitlivělostí na torasemid a na sulfonamidy nebo na některou z pomocných látek by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Pokud se objeví příznaky alergické reakce, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:
Neuplatňuje se.

3.6 Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi časté (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat):	Renální insuficience Zvýšené renální parametry Porucha elektrolytů[1] Hemokoncentrace
Časté (1 až 10 zvířat / 100 ošetřených zvířat):	Poruchy trávicího traktu[2] (např. zvracení, průjem) Polyurie, močová inkontinence Anorexie, Dehydratace, Hubnutí, Letargie, Polydipsie
Neurčená frekvence (nelze odhadnout z dostupných údajů)	Suchá sliznice (ústní dutina)[3], Alkalická moč[3], Snížená koncentrace v moči[3], Zvýšení sérových koncentrací glukózy a aldosteronu[3] (reverzibilní)

[1] Změny hladin chloridů, sodíku, draslíku, fosforu, hořčíku a vápníku.
[2] Tyto příznaky jsou epizodické.
[3] Účinky, které jsou v souladu s farmakologickou účinností torasemidu pozorované u zdravých psů při doporučené dávce.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku. Hlášení je třeba zaslat, pokud možno, prostřednictvím veterinárního lékaře, buď držiteli rozhodnutí o registraci, nebo jeho místnímu zástupci, nebo příslušnému vnitrostátnímu orgánu prostřednictvím národního systému hlášení. Podrobné kontaktní údaje naleznete v příbalové informace.

3.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace.
Používání přípravku se nedoporučuje v průběhu březosti, laktace a u plemenných zvířat.
Laboratorní studie na potkanech a králících prokázaly fetotoxický účinek a maternální toxicitu.

3.8 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Současné podávání kličkových diuretik a NSAID může mít za následek sníženou natriuretickou odpověď.

Souběžné použití s NSAID, aminoglykosidy nebo cefalosporiny může zvýšit riziko nefrotoxicity nebo ototoxicity těchto léčivých přípravků.
Torasemid může antagonizovat účinek perorálních hypoglykemických léků.
Torasemid může zvýšit riziko alergie na sulfonamidy.

V případě souběžného podávání s kortikosteroidy může vést ke zvýšené ztrátě draslíku.
V případě souběžného podávání s amfotericinem B může být pozorováno zvýšené riziko výskytu nefrotoxicity a zvýšení nerovnováhy elektrolytů.

V případě souběžného podávání torasemidu s digoxinem nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce; avšak hypokalémie může vyprovokovat digoxinem indukované arytmie.

Torasemid může snížit renální vylučování salicylátů, což vede ke zvýšenému riziku jejich toxicity.

Zvýšené obezřetnosti je třeba dbát při podávání torasemidu s jinými léčivy se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny. Jelikož vazba na proteiny usnadňuje renální sekreci torasemidu, snížení této vazby v důsledku vytěsnění jiným lékem může být příčinou rezistence na diuretika.

Souběžné podávání torasemidu s jinými látkami metabolizovanými skupinami 3A4 cytochromu P450 (např. enalaprilem, buprenorfinem, doxycyklinem, cyklosporinem) a skupinami 2E1 (isofluranem, sevofluranem, theofylinem) může snížit jejich clearance ze systémového oběhu.
Účinek antihypertenzních veterinárních léčivých přípravků, zejména inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), může být zesílen při současném podávání s torasemidem.

3.9 Cesty podání a dávkování

Perorální podání.

Doporučená počáteční/udržovací dávka je 0,13 až 0,25 mg torasemidu/kg živé hmotnosti/den, jednou denně.
V případě středně závažného nebo závažného plicního edému může být tato dávka v případě potřeby zvýšena až do maximální dávky 0,4 mg/kg živé hmotnosti/den jednou denně.

Dávky 0,26 mg/kg živé hmotnosti a vyšší by se měly podávat maximálně po dobu 5 dní. Po uplynutí tohoto období se má dávka snížit na udržovací dávku a pes má být následně vyšetřen veterinárním lékařem během příštích několika dní.

Následující tabulka zobrazuje schéma úpravy dávky v rámci doporučeného dávkového rozmezí od 0,13 do 0,4 mg/kg/den:

Pes **Živá hmotnost (kg)**	**Počet a síla podávaných žvýkacích tablet Isemidu**	
	Počáteční/udržovací dávka (0,13 – 0,25 mg/kg/den)	**Dočasná vysoká dávka** (0,26 – 0,40 mg/kg/den)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1 + ½
> 6 - 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 – 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11.5 - 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 - 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 - 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 - 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 - 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dávku je třeba upravit s ohledem na pohodu pacienta tak, aby nebyla narušená funkce ledvin a rovnováha elektrolytů. Když jsou příznaky městnavého srdečního selhání kontrolované a pacient je stabilní, mělo by se pokračovat s nejnižší účinnou dávkou, pokud se vyžaduje dlouhodobá diuretická léčba s tímto veterinárním léčivým přípravkem.

Pokud pes žvýkací tabletu spontánně nepřijme, lze ji podat s krmivem nebo přímo do tlamy.

3.10 Příznaky předávkování (a kde je relevantní, první pomoc a antidota)

U zdravých psů, po podání 3násobku a 5násobku maximální dávky během 5 po sobě následujících dní, po nichž následovalo 177 denních podání 3násobku a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky na udržování, byly pozorovány, kromě účinků pozorovaných po podání doporučené dávky (viz bod 4.6), histopatologické změny v ledvinách (intersticiální zánět, dilatace renálních tubulů a subkapsulární cysty). Renální léze byly stále přítomny i po 28 dnech od ukončení léčby. Mikroskopické charakteristiky lézí naznačují, že dochází k reparaci. Tyto léze lze s největší pravděpodobností považovat za výsledek farmakodynamického účinku (diurézy) a nejsou spojeny s výskytem glomerulosklerózy nebo intersticiální fibrózy. Přechodné na dávce závislé poškození nadledvin, sestávající z minimální až střední reaktivní hypertrofie/hyperplazie, pravděpodobně související s vysokou tvorbou aldosteronu, bylo pozorováno u psů léčených až pětinásobnou nejvyšší terapeutickou doporučenou dávkou. Zjistilo se zvýšení koncentrace albuminu v séru. Změny EKG bez jakýchkoliv klinických příznaků (zvýšení vlny P anebo QT intervalu) byly pozorovány u některých zvířat po podání 5násobku nejvyšší doporučené dávky. Nelze vyloučit příčinnou souvislost u změn hodnot elektrolytů v plazmě.

Po podání 3 a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky u zdravých psů byl pozorován pokles chuti k jídlu, což v některých případech vedlo ke ztrátě hmotnosti.

V případě předávkování musí být léčba nastavena podle uvážení příslušného veterinárního lékaře na základě aktuálních klinických příznaků.

3.11 Zvláštní omezení pro použití a zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobních a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížení rizika rozvoje rezistence

Neuplatňuje se.

3.12 Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

4. FARMAKOLOGICKÉ INFORMACE

4.1 ATCvet kód: QC03CA04

4.2 Farmakodynamika

Torasemid patří do pyridin-3-sulfonylmočovinové skupiny kličkových diuretik, označených také jako diuretika s vysokým dávkovacím stropem. Torasemid má chemickou strukturu odpovídající kličkovým diuretikům (jako furosemid) a blokátorům Cl^- kanálů.

Primárním místem působení torasemidu je tlustý segment vzestupného raménka Henleovy kličky, kde interaguje s kotransportérem Na^+-K^+-$2Cl^-$ lokalizovaným v luminální membráně (na straně moči) a blokuje aktivní reabsorpci sodíku a chloridu. Proto diuretická aktivita torasemidu koreluje lépe s rychlostí vylučování torasemidu do moči než s koncentrací v krvi.
Vzhledem k tomu, že vzestupné raménko Henleovy kličky je nepropustné pro vodu, inhibice přesunu Na^+ a Cl^- z lumen do intersticiálního prostoru zvyšuje koncentraci iontů v lumen a vytváří hypertonické interstitium v dřeni. Následkem toho je inhibována reabsorpce vody ze sběrného kanálku a zvyšuje se objem vody v luminální strany.

Torasemid způsobuje významné na dávce závislé zvýšení průtoku moči a močovou exkreci sodíku a draslíku. Torasemid má účinnější a dlouhodobě účinnější diuretickou aktivitu než furosemid.

4.3 Farmakokinetika

U psů po jednorázové intravenózní dávce 0,2 mg torasemidu kg živé hmotnosti byla průměrná celková clearance 22,1 ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl 166 ml/kg a průměrný terminální poločas přibližně 6 hodin. Po perorálním podání 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla absolutní biologická dostupnost přibližně 99% na základě změn plazmatické koncentrace v čase a 93% na základě změn koncentrace v moči v daném čase.

Krmení významně zvýšilo $AUC_{0-\infty}$ torasemidu o 37% a mírně opozdilo T_{max}, ale maximální koncentrace (C_{max}) za podmínek nalačno nebo po nakrmení byly přibližně stejné (2015 µg/l vs 2221 µg/l). Kromě toho je diuretický účinek torasemidu přibližně stejný v podmínkách nalačno nebo po nakrmení. V důsledku toho se veterinární léčivý přípravek může podávat spolu s jídlem nebo bez.

U psů dosahuje vazba na plazmatické bílkoviny > 98%.
Velká část dávky (přibližně 60%) se vylučuje močí jako nezměněná původní látka. Podíl torasemidu vylučovaného močí je přibližně stejný při podání nalačno nebo po nakrmení (61% oproti 59%).
V moči byly identifikovány dva metabolity (dealkylovaný a hydroxylovaný metabolit). Původní látka se v játrech metabolizuje následujícími skupinami cytochromu P450: 3A4 a 2E1 a v menší míře 2C9.
Po opakovaném perorálním podávání po dobu 10 dnů bez ohledu na podanou dávku (v rozmezí od 0,1 do 0,4 mg/kg) nebyla pozorována žádná akumulace torasemidu, a to i v případě mírné vyšší dávky.

5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

5.1 Hlavní inkompatibility

Neuplatňuje se.

5.2 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 4 roky.

5.3 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání.

5.4 Druh a složení vnitřního obalu

Blistrové balení z polyamidu / hliníku / PVC, tepelně utěsněné hliníkovou fólií (každý blistr obsahuje 10 tablet) a zabalené v kartonové krabičce.

Velikost balení:
Kartónová krabička obsahující 30 nebo 90 žvýkacích tablet.
Každý blistr obsahuje 10 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení**.**

5.5 Zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů, které pochází z těchto přípravků

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a národními systémy sběru, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek.

6. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ceva Santé Animale

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09/01/2019.

9. DATUM POSLEDNÍ AKTUALIZACE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

{MM/RRRR}

10. KLASIFIKACE VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (*https://medicines.health.europa.eu/veterinary*).

PŘÍLOHA II

DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Žádné.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Papírová krabička (30 tablet)
Papírová krabička (90 tablet)

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid 1 mg žvýkací tablety
Isemid 2 mg žvýkací tablety
Isemid 4 mg žvýkací tablety

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Každá tableta obsahuje:

Torasemidum 1 mg
Torasemidum 2 mg
Torasemidum 4 mg

3. VELIKOST BALENÍ

30 žvýkacích tablet
90 žvýkacích tablet

4. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Psi

5. INDIKACE

6. CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

7. OCHRANNÉ LHŮTY

8. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

9. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání.
Uchovávat mimo dosah zvířat.

10. OZNAČENÍ „PŘED POUŽITÍM SI PŘEČTĚTE PŘÍBALOVOU INFORMACI“

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

11. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“

Pouze pro zvířata.

12. OZNAČENÍ „UCHOVÁVEJTE MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ“

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

13. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ceva Santé Animale

14. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

17. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU MALÉ VELIKOSTI

Blistr

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Isemid

2. KVANTITATIVNÍ ÚDAJE O LÉČIVÝCH LÁTKÁCH

Torasemidum 1 mg
Torasemidum 2 mg
Torasemidum 4 mg

3. ČÍSLO ŠARŽE

Lot {číslo}

4. DATUM EXSPIRACE

Exp. {mm/rrrr}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE:

1. Název veterinárního léčivého přípravku

Isemid 1 mg žvýkací tablety pro psy (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg žvýkací tablety pro psy (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg žvýkací tablety pro psy (> 23-60 kg)

2. Složení

Každá žvýkací tableta obsahuje:

Léčivá látka:
Isemid 1 mg žvýkací tablety:
Torasemidum 1 mg

Isemid 2 mg žvýkací tablety
Torasemidum 2 mg

Isemid 4 mg žvýkací tablety
Torasemidum 4 mg

Hnědavé, oválné žvýkací tablety s dělící rýhou. Žvýkací tablety lze rozdělit na dvě poloviny.

3. Cílové druhy zvířat

Psi.

4. Indikace pro použití

K léčbě klinických příznaků spojených s městnavým srdečním selháním u psů včetně plicního edému.

5. Kontraindikace

Nepoužívat v případě selhání ledvin.
Nepoužívat v případě dehydratace, hypovolémie nebo hypotenze.
Nepoužívat souběžně s jinými kličkovými diuretiky.
Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

6. Zvláštní upozornění

Zvláštní upozornění:
Počáteční/udržovací dávka může být dočasně zvýšena, a to v případě kdy se plicní edém stává závažnějším, tj. při dosažení alveolárního edému (viz bod „Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání“).

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:
U psů s akutním plicním edémem, kteří vyžadují pohotovostní léčbu, se před zahájením perorální diuretické léčby musí zvážit použití injekčních léků.

Funkce ledvin (měření hladiny močoviny a kreatininu v krvi, také poměr bílkoviny a kreatininu (UPC) v moči), stav hydratace a stav elektrolytů v séru by měly být sledovány před léčbou a během léčby v naprosto pravidelných intervalech podle posouzení poměru terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem (viz bod 3.3 a 3.6 tohoto SPC). Po opakovaném podávání se diuretická odpověď na torasemid může v průběhu času zvýšit, zejména při dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den; proto by mělo být zváženo častější sledování.

Torasemid se má podávat obezřetně v případě diabetes mellitus. U diabetických zvířat se doporučuje monitorování glykémie před léčbou a během léčby. U psů s dříve existující nerovnováhou elektrolytů anebo vody, je třeba před zahájením léčby torasemidem tento stav upravit.

Jelikož torasemid zvyšuje žízeň, psi by měli mít volný přístup k vodě. V případě ztráty chuti k jídlu, zvracení, letargie nebo v případě úpravy léčby je třeba sledovat renální funkce (močovina v krvi a kreatinin, jakož i poměr bílkovin a kreatininu (UPC) v moči).

Klinické studie prokázaly účinnost veterinárního léčivého přípravku, pokud byl použit jako léčba první volby. Přechod léčby z jiného kličkového diuretika na tento veterinární léčivý přípravek nebyl hodnocen a taková změna by měla být provedena pouze na základě posouzení terapeutického prospěchu a rizika provedeného příslušným veterinárním lékařem.

Bezpečnost a účinnost veterinárního léčivého přípravku nebyla hodnocena u psů s hmotností nižší než 2,5 kg. U těchto zvířat se používá pouze podle posouzení prospěchu a rizika příslušným veterinárním lékařem.

Žvýkací tablety jsou ochucené.
Žvýkací tablety uchovávejte mimo dosah zvířat, aby se předešlo jakémukoliv náhodnému požití.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:
Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit zvýšené močení, žízeň, gastrointestinální poruchy, hypotenzi a dehydrataci při jeho požití. Jakékoliv částečně použité tablety se musí vrátit do blistrů a poté do původní krabičky, aby se zabránilo přístupu dětem.
V případě náhodného požití přípravku, zvláště u dětí, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci praktickému lékaři.

Tento veterinární léčivý přípravek může vyvolat reakce z přecitlivělosti (alergické reakce) u osob, které jsou přecitlivělé na torasemid. Lidé se známou přecitlivělostí na torasemid a na sulfonamidy nebo na některou z pomocných látek by se měli vyhnout kontaktu s přípravkem. Pokud se objeví příznaky alergické reakce, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Po použití si umyjte ruce.

Březost a laktace:
Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace.
Používání přípravku se nedoporučuje v průběhu březosti, laktace a u plemenných zvířat.
Laboratorní studie na potkanech a králicích prokázaly fetotoxický účinek a maternální toxicitu.

Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce:
Současné podávání kličkových diuretik a NSAID může mít za následek sníženou natriuretickou odpověď.
Souběžné použití s NSAID, aminoglykosidy nebo cefalosporiny může zvýšit riziko nefrotoxicity nebo ototoxicity těchto léčivých přípravků.
Torasemid může antagonizovat účinek perorálních hypoglykemických léků.
Torasemid může zvýšit riziko alergie na sulfonamidy.

V případě souběžného podávání s kortikosteroidy může vést ke zvýšené ztrátě draslíku.

V případě souběžného podávání s amfotericinem B může být pozorováno zvýšené riziko výskytu nefrotoxicity a zvýšení nerovnováhy elektrolytů.
V případě souběžného podávání torasemidu s digoxinem nebyly hlášeny žádné farmakokinetické interakce; avšak hypokalémie může vyprovokovat digoxinem indukované arytmie.
Torasemid může snížit renální vylučování salicylátů, což vede ke zvýšenému riziku jejich toxicity.
Zvýšené obezřetnosti je třeba dbát při podávání torasemidu s jinými léčivy se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny. Jelikož vazba na proteiny usnadňuje renální sekreci torasemidu, snížení této vazby v důsledku vytěsnění jiným lékem může být příčinou rezistence na diuretika.
Souběžné podávání torasemidu s jinými látkami metabolizovanými skupinami 3A4 cytochromu P450 (např. enalaprilem, buprenorfinem, doxycyklinem, cyklosporinem) a skupinami 2E1 (isofluranem, sevofluranem, theofylinem) může snížit jejich clearance ze systémového oběhu.
Účinek antihypertenzních veterinárních léčivých přípravků, zejména inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), může být zesílen při současném podávání s torasemidem.

Předávkování:
U zdravých psů, po podání 3násobku a 5násobku maximální dávky během 5 po sobě následujících dní, po nichž následovalo 177 denních podání 3násobku a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky na udržování, byly pozorovány, kromě účinků pozorovaných po podání doporučené dávky (viz bod „Nežádoucí účinky“), histopatologické změny v ledvinách (intersticiální zánět, dilatace renálních tubulů a subkapsulární cysty). Renální léze byly stále přítomny i po 28 dnech od ukončení léčby. Mikroskopické charakteristiky lézí naznačují, že dochází k reparaci. Tyto léze lze s největší pravděpodobností považovat za výsledek farmakodynamického účinku (diurézy) a nejsou spojeny s výskytem glomerulosklerózy nebo intersticiální fibrózy. Přechodné na dávce závislé poškození nadledvin, sestávající z minimální až střední reaktivní hypertrofie/hyperplazie, pravděpodobně související s vysokou tvorbou aldosteronu, bylo pozorováno u psů léčených až pětinásobnou nejvyšší terapeutickou doporučenou dávkou. Zjistilo se zvýšení koncentrace albuminu v séru. Změny EKG bez jakýchkoliv klinických příznaků (zvýšení vlny P anebo QT intervalu) byly pozorovány u některých zvířat po podání 5násobku nejvyšší doporučené dávky. Nelze vyloučit příčinnou souvislost u změn hodnot elektrolytů v plazmě.
Po podání 3 a 5násobku nejvyšší terapeutické doporučené dávky u zdravých psů byl pozorován pokles chuti k jídlu, což v některých případech vedlo ke ztrátě hmotnosti.

V případě předávkování musí být léčba nastavena podle uvážení příslušného veterinárního lékaře na základě aktuálních klinických příznaků.

7. Nežádoucí účinky

Psi:

Velmi časté (> 1 zvíře / 10 ošetřených zvířat):
Renální insuficience, Zvýšené renální parametry, Porucha elektrolytů[1], Hemokoncentrace
Časté (1 až 10 zvířat / 100 ošetřených zvířat):
Poruchy trávicího traktu[2] (např. zvracení, průjem), Polyurie, močová inkontinence, Anorexie, Dehydratace, Hubnutí, Letargie, Polydipsie
Neurčená frekvence (nelze odhadnout z dostupných údajů)
Suchá sliznice (ústní dutina)[3], Alkalická moč[3], Snížená koncentrace v moči[3], Zvýšení sérových koncentrací glukózy a aldosteronu[3] (reverzibilní)

[1] Změny hladin chloridů, sodíku, draslíku, fosforu, hořčíku a vápníku.
[2] Tyto příznaky jsou epizodické.
[3] Účinky, které jsou v souladu s farmakologickou účinností torasemidu pozorované u zdravých psů při doporučené dávce.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti přípravku. Jestliže zaznamenáte jakékoliv nežádoucí účinky, a to i takové, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, nebo si myslíte, že léčivo nefunguje, obraťte se prosím nejprve na svého veterinárního lékaře. Nežádoucí účinky můžete hlásit také držiteli rozhodnutí o registraci nebo místnímu zástupci držitele rozhodnutí o registraci s využitím kontaktních údajů uvedených na konci této příbalové informace nebo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: {údaje o národním systému}

8. Dávkování pro každý druh, cesty a způsob podání

Perorální podání.

Doporučená počáteční/udržovací dávka je 0,13 až 0,25 mg torasemidu/kg živé hmotnosti/den, jednou denně.
V případě středně závažného nebo závažného plicního edému může být tato dávka v případě potřeby zvýšena až do maximální dávky 0,4 mg/kg živé hmotnosti/den jednou denně.

Dávky 0,26 mg/kg živé hmotnosti a vyšší by se měly podávat maximálně po dobu 5 dní. Po uplynutí tohoto období se má dávka snížit na udržovací dávku a pes má být následně vyšetřen veterinárním lékařem během příštích několika dní.

Následující tabulka zobrazuje schéma úpravy dávky v rámci doporučeného dávkového rozmezí od 0,13 do 0,4 mg/kg/den:

Pes **Živá hmotnost (kg)**	**Počet a síla podávaných žvýkacích tablet Isemidu**	
	Počáteční/udržovací dávka (0,13 – 0,25 mg/kg/den)	**Dočasná vysoká dávka** (0,26 – 0,40 mg/kg/den)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1 + ½
> 6 - 8	Od 1 do 1 + ½	Od 2 do 2 + ½
> 8 – 11,5	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	2 mg	
> 11,5 - 15	Od 1 do 1 + ½	2
> 15 - 23	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
	4 mg	
> 23 - 30	Od 1 do 1 + ½	2
> 30 - 40	Od 1 + ½ do 2	Od 2 + ½ do 3
> 40 - 60	Od 2 do 2 + ½	Od 3 do 4

Dávku je třeba upravit s ohledem na pohodu pacienta tak, aby nebyla narušena funkce ledvin a rovnováha elektrolytů. Když jsou příznaky městnavého srdečního selhání kontrolované a pacient je stabilní, pokračujte se s nejnižší účinnou dávkou, pokud se vyžaduje dlouhodobá diuretická léčba s tímto veterinárním lékem.

9. Informace o správném podávání

Pokud pes žvýkací tabletu spontánně nepřijme, lze ji podat s krmivem nebo přímo do tlamy.

10. Ochranné lhůty

Neuplatňuje se.

11. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nepoužívejte tento veterinární přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na papírové krabičce nebo na blistru po Exp. Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Zbývající části tablety lze uchovávat v blistru a lze je použít při dalším podání.

12. Zvláštní opatření pro likvidaci

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a platnými národními systémy sběru. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poraďte s vaším veterinárním lékařem nebo lékárníkem.

13. Klasifikace veterinárních léčivých přípravků

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. Registrační čísla a velikosti balení

EU/2/18/232/001-006

Velikosti balení
Kartónová krabička obsahující 30 nebo 90 žvýkacích tablet.
Každý blistr obsahuje 10 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

15. Datum poslední revize příbalové informace

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktní údaje

Držitel rozhodnutí o registraci a kontaktní údaje pro hlášení podezření na nežádoucí účinky>:
Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Francie
Tel: +800 35 22 11 51
E-mail: pharmacovigilance@ceva.com, ceva@ceva-ah.sk

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:
Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francie

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

17. Další informace

Farmakodynamika
Torasemid patří do pyridin-3-sulfonylmočovinové skupiny kličkových diuretik, označených také jako diuretika s vysokým dávkovacím stropem. Torasemid má chemickou strukturu odpovídající kličkovým diuretikům (jako furosemid) a blokátorům Cl^-kanálů.
Primárním místem působení torasemidu je tlustý segment vzestupného raménka Henleovy kličky, kde interaguje s kotransportérem Na^+-K^+-$2Cl^-$ lokalizovaným v luminální membráně (na straně moči) a blokuje aktivní reabsorpci sodíku a chloridu. Proto diuretická aktivita torasemidu koreluje lépe s rychlostí vylučování torasemidu do moči než s koncentrací v krvi.
Vzhledem k tomu, že vzestupné raménko Henleovy kličky je nepropustné pro vodu, inhibice přesunu Na^+ a Cl^- z lumen do intersticiálního prostoru zvyšuje koncentraci iontů v lumen a vytváří hypertonické interstitium v dřeni. Následkem toho je inhibována reabsorpce vody ze sběrného kanálku a zvyšuje se objem vody z luminální strany.
Torasemid způsobuje významné na dávce závislé zvýšení průtoku moči a močovou exkreci sodíku a draslíku. Torasemid má účinnější a dlouhodobě účinnější diuretickou aktivitu než furosemid.

Farmakokinetika
U psů po jednorázové intravenózní dávce 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla průměrná celková clearance 22,1 ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl 166 ml/kg a průměrný terminální poločas přibližně 6 hodin. Po perorálním podání 0,2 mg torasemidu/kg živé hmotnosti byla absolutní biologická dostupnost přibližně 99% na základě změn plazmatické koncentrace v čase a 93% na základě změn koncentrace v moči v daném čase.
Krmení významně zvýšilo $AUC_{0-\infty}$ torasemidu o 37% a mírně zpozdilo T_{max}, ale maximální koncentrace (C_{max}) za podmínek nalačno nebo po nakrmení byly přibližně stejné (2015 µg/l vs 2221 µg/l). Kromě toho je diuretický účinek torasemidu přibližně stejný v podmínkách nalačno nebo po nakrmení. V důsledku toho se veterinární léčivý přípravek může podávat spolu s jídlem nebo bez.

U psů dosahuje vazba na plazmatické bílkoviny > 98%.
Velká část dávky (přibližně 60%) se vylučuje močí jako nezměněná původní látka. Podíl torasemidu vylučovaného močí je přibližně stejný při podání nalačno nebo po nakrmení (61% oproti 59%).
V moči byly identifikovány dva metabolity (dealkylovaný a hydroxylovaný metabolit). Původní látka se v játrech metabolizuje následujícími skupinami cytochromu P450: 3A4 a 2E1 a v menší míře 2C9.

Po opakovaném perorálním podávání po dobu 10 dnů bez ohledu na podanou dávku (v rozmezí od 0,1 do 0,4 mg/kg) nebyla pozorována žádná akumulace torasemidu, i v případě mírné vyšší dávky.