

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 23-60 kg)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido mastigável contém:

Substância ativa:

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 1 mg

Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 2 mg

Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 4 mg

Excipientes:

Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes
Lactose monoidratada
Celulose microcristalina
Povidona (K30)
Aroma de fígado de porco
Açúcar compressível
Crospovidona (tipo B)
Estearato de magnésio

Comprimidos mastigáveis oblongos castanhos com linha de quebra.

Os comprimidos mastigáveis podem ser divididos em metades.

3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

3.1 Espécies-alvo

Canina (Cães).

3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Para o tratamento de sinais clínicos relacionados com insuficiência cardíaca congestiva, incluindo edema pulmonar.

3.3 Contraindicações

Não administrar em casos de insuficiência renal.

Não administrar em casos de desidratação, hipovolemia ou hipotensão.

Não administrar concomitantemente com outros diuréticos de ansa.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa, ou a algum dos excipientes.

3.4 Advertências especiais

A dose inicial/de manutenção pode ser temporariamente aumentada se o edema pulmonar se agravar, isto é, se atingir o estado de edema alveolar (ver secção 4.9).

3.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

Nos cães com edema pulmonar agudo e que necessitem de tratamento de emergência, a administração de medicamentos veterinários injetáveis deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica diurética oral.

A função renal (medição da ureia e creatinina no sangue e da relação proteína /creatinina (RPC) na urina), estado de hidratação e estado de eletrólitos séricos devem ser monitorizados em intervalos regulares antes e depois do tratamento de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável (ver as secções 3.3 e 3.6 do RCM). A resposta diurética à torasemida pode aumentar ao longo do tempo com doses repetidas, particularmente com doses superiores a 0,2 mg/kg/dia; portanto, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

A torasemida deve ser administrada com precaução em casos de diabetes mellitus. A monitorização da glicemia em animais diabéticos é recomendada antes e durante o tratamento. Em cães com desequilíbrio hídrico e/ou eletrolítico pré-existente, isto deve ser corrigido antes do tratamento com torasemida.

Uma vez que a torasemida aumenta a sede, os cães devem ter livre acesso a água fresca. Em caso de perda de apetite e/ou vômito e/ou letargia ou no caso de ajuste do tratamento, deve avaliar-se a função renal (ureia e creatinina no sangue, assim como a relação proteína:creatinina urinária (RPC)).

Num estudo clínico de campo, foi demonstrada a eficácia do medicamento veterinário como tratamento de primeira linha. A transferência do tratamento de um diurético da ansa alternativo para este medicamento veterinário não foi avaliada e tal mudança só deve se implementada com base numa avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

A segurança e a eficácia do medicamento veterinário não foram avaliadas em cães com peso inferior a 2,5 kg. Nestes animais, só deve ser administrado de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Os comprimidos mastigáveis são aromatizados.

A fim de evitar qualquer ingestão acidental, armazenar os comprimidos fora do alcance dos animais.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Este medicamento veterinário pode provocar aumento da frequência urinária, sede e ou distúrbios gastrointestinais e/ou hipotensão e/ou desidratação se ingerido. Qualquer parte restante do comprimido deve ser guardada no blister e de seguida na embalagem original para ajudar a prevenir o acesso das crianças. Em caso ingestão acidental, especialmente em caso de crianças, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Este medicamento veterinário pode causar reações de hipersensibilidade (alérgicas) em indivíduos sensibilizados à torasemida. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à torasemida, às sulfonamidas ou qualquer um dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Se ocorrerem sintomas de alergia, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo do medicamento veterinário.

Lave as mãos após a administração.

Precauções especiais para a proteção do ambiente:
Não aplicável.

3.6 Eventos adversos

Canina (Cães).

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):	Insuficiência renal Aumento dos parâmetros sanguíneos renais Alterações nos níveis de eletrólitos ¹ Hemoconcentração
Frequentes (1 a 10 animais / 100 animais tratados):	Sinais gastrointestinais ² (por ex. vômitos, diarreia) Poliúria, Incontinência urinária Anorexia, Desidratação, Perda de peso, Letargia, Polidipsia
Frequência indeterminada (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	Mucosa da cavidade oral seca ³ , Urina alcalina, Diminuição da densidade urinária ³ , Aumento das concentrações séricas da glucose e aldosterona ³ (reversível)

¹ Alterações nos níveis de cloreto, sódio, potássio, fósforo, magnésio e cálcio.

² Estes sinais são episódicos.

³ Efeitos consistentes com a atividade farmacológica da torasemida foram observados em cães saudáveis, com a dose recomendada.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do sistema nacional de farmacovigilância veterinária. Para obter informações de contacto, consulte o Folheto Informativo.

3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

A segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida durante a gestação e lactação em cães. A sua administração não é recomendada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores. Estudos laboratoriais em ratos e coelhos mostraram fetotoxicidade em doses maternotóxicas.

3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A coadministração de diuréticos de ansa e AINEs pode resultar numa resposta natriurética diminuída.

A administração concomitante de AINEs, aminoglicosídeos ou cefalosporinas pode aumentar o risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade destes medicamentos veterinários.

A torasemida pode antagonizar a ação dos agentes hipoglicemiantes orais.

A torasemida pode aumentar o risco de alergia às sulfonamidas.

Nos casos de coadministração de corticosteroides, os efeitos de perda de potássio podem ser potenciados.

Nos casos de coadministração de anfotericina B, pode observar-se um aumento do potencial de nefrotoxicidade e intensificação do desequilíbrio eletrolítico.

Não foram notificadas interações farmacocinéticas após a coadministração de torasemida e digoxina; no entanto, a hipocalcemia pode aumentar as arritmias induzidas por digoxina.

A torasemida pode reduzir a excreção renal de salicilatos, levando a um aumento do risco de toxicidade.

Deve haver cuidado ao administrar torasemida com outros medicamentos veterinários altamente ligados às proteínas plasmáticas. Uma vez que a ligação das proteínas facilita a secreção renal da torasemida, uma diminuição na ligação devido a deslocamento por um outro medicamento veterinário pode ser uma causa de resistência diurética.

A administração concomitante de torasemida com outras substâncias metabolizadas pelas famílias 3A4 (por exemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) do citocromo P450 hepático pode diminuir a sua depuração da circulação sistêmica. O efeito de medicamentos veterinários anti-hipertensivos, especialmente da enzima conversora da angiotensina (ECA), pode ser potenciado quando coadministrados com torasemida.

3.9 Posologia e via de administração

Administração oral.

A dose inicial/manutenção recomendada é de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/kg peso corporal/dia, uma vez ao dia.

Em caso de edema pulmonar moderado a grave, esta dose pode ser aumentada, se necessário, até uma dose máxima de 0,4 mg/kg peso corporal/dia uma vez ao dia.

As doses de 0,26 mg/kg e superiores só devem ser administradas por um período máximo de 5 dias. Após este período, a dose deve ser reduzida para a dose de manutenção e o cão deve ser avaliado pelo médico veterinário no espaço de alguns dias.

A tabela seguinte mostra o esquema de ajuste da dose dentro do intervalo de dose recomendado de 0,13 a 0,4 mg/kg/dia:

Cão Peso corporal (kg)	Número e dosagem de comprimidos mastigáveis de Isemid a serem administrados	
	Dose inicial/manutenção (0,13 a 0,25 mg/kg/dia)	Dose temporariamente alta (0,26 a 0,40 mg/kg/dia)
	1 mg	
2,5 a 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 a 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 a 8	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	De 2 a $2 + \frac{1}{2}$
> 8 a 11,5	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	2 mg	
> 11,5 a 15	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 a 23	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	4 mg	
> 23 a 30	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 a 40	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
> 40 a 60	De 2 a $2 + \frac{1}{2}$	De 3 a 4

A dose deve ser ajustada para manter o conforto do animal com atenção à função renal e estado eletrolítico. Se for necessária uma terapêutica diurética a longo prazo com este medicamento veterinário, logo que os sinais de insuficiência cardíaca congestiva estejam controlados e o animal esteja estável, esta deve ser continuada com a dose mínima eficaz.

Se o comprimido mastigável não for tomado espontaneamente pelo cão, este pode ser administrado com o alimento ou diretamente na boca.

3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)

Após a administração a cães saudáveis de 3 vezes e 5 vezes a dose máxima, durante 5 dias consecutivos, seguida de 177 administrações diárias de 3 vezes e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada para a manutenção, foram notadas alterações histopatológicas nos rins (inflamação intersticial, dilatação dos túbulos renais e quistos subcapsulares), para além dos efeitos observados após a administração da dose recomendada (ver secção 4.6). As lesões renais continuaram presentes aos 28 dias após o fim do tratamento. As características microscópicas das lesões sugerem um processo de reparação em curso. Estas lesões são, muito provavelmente, um resultado do efeito farmacodinâmico (diurese) e não foram associadas a evidências de glomeruloesclerose ou fibrose intersticial. Observaram-se alterações transitórias na resposta à dose nas glândulas suprarrenais, consistindo de hipertrofia/hiperplasia reativa mínima a moderada, presumivelmente relacionadas com a elevada produção de aldosterona, nos cães tratados com até 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada. Foi observado um aumento da concentração sérica da albumina. Foram observadas alterações eletrocardiográficas sem qualquer sinal clínico (aumento da onda P e/ou intervalo QT) em alguns animais após a administração de 5 vezes a dose máxima recomendada. Não se pode excluir o papel causal de alterações nos valores dos eletrólitos plasmáticos.

Após a administração de 3 e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a cães saudáveis, observou-se uma diminuição do apetite que levou a uma perda de peso em alguns casos.

Em caso de sobredosagem, o tratamento fica ao critério do médico veterinário responsável, com base nos sinais apresentados.

3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência

Não aplicável.

3.12 Intervalos de segurança

Não aplicável.

4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Código ATCvet: QC03CA04

4.2 Propriedades farmacodinâmicas

A torasemida é um diurético da ansa da classe piridina-3-sulfonilureia, também designados por diuréticos de alto teto. A torasemida possui uma estrutura química entre os diuréticos da ansa (como a furosemida) e os bloqueadores dos canais de Cl⁻.

O principal local de ação da torasemida é o ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde interage com o cotransportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ localizado na membrana luminal (lado da urina) e bloqueia a reabsorção ativa de sódio e cloreto. Por esta razão, a ação diurética da torasemida correlaciona-se melhor com a taxa de excreção de torasemida na urina do que com a concentração no sangue. Como o ramo ascendente da ansa de Henle é impermeável à água, a inibição do movimento de Na⁺ e Cl⁻ do lúmen para o espaço intersticial aumenta a concentração de iões no lúmen e produz um interstício medular hipertónico. Em consequência disto, a reabsorção de água do ducto coletor é inibida e o volume de água no lado luminal aumenta.

A torasemida causa um aumento significativo, dependente da dose, do fluxo de urina e da excreção urinária de sódio e potássio. A ação diurética da torasemida é mais potente e prolongada do que a da furosemida.

4.3 Propriedades farmacocinéticas

Em cães, após uma única dose intravenosa de 0,2mg de torasemida/kg peso corporal, a depuração corporal total média foi de 22,1 mL/h/kg, com um o volume de distribuição médio de 166 mL/kg e uma semivida terminal média de aproximadamente 6 horas. Após a administração oral de 0,2 mg de torasemida/kg peso corporal, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 90% com base nos dados concentração plasmática-tempo e 93% com base nos dados concentração urinária-tempo.

A alimentação aumentou significativamente a $AUC_{0-\infty}$ da torasemida em 37% e atrasou ligeiramente o T_{max} , mas em condições de jejum e alimentação (2015 mcg/L vs 2221 mcg/L, respetivamente), as concentrações máximas (C_{max}) são aproximadamente as mesmas. Além disso, o efeito diurético da torasemida é aproximadamente o mesmo em condições de alimentação e jejum. Consequentemente, o medicamento veterinário pode ser administrado com ou sem alimentos.

Nos cães, a ligação às proteínas plasmáticas é $> 98\%$.

Uma grande proporção da dose (cerca de 60%) é excretada na urina como substância parental inalterada. A proporção de torasemida excretada na urina é aproximadamente a mesma em condições de jejum ou alimentação (61% vs. 59% respetivamente).

Dois metabolitos (um metabolito dealquilado e um hidroxilado) foram identificados na urina. A substância parental é metabolizada pelas famílias 3A4 e 2E1 do citocromo P450 hepático, e em menor extensão pela 2C9.

Não se observa acumulação de torasemida após administração oral repetida uma vez por dia durante 10 dias, independentemente da dose administrada (entre 0,1 e 0,4 mg / kg), mesmo se for observada uma ligeira sobreproporcionalidade em relação à dose.

5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

5.1 Incompatibilidades principais

Não aplicável.

5.2 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 4 anos.

5.3 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte.

5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário

Blister de alumínio/poliamida/PVC, termoselado com folha de alumínio.

Dimensão da embalagem:

Caixa de cartão com 30 ou 90 comprimidos mastigáveis.

Cada blister contém 10 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

5.5 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale

7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 9/01/2019

9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

{DD/MM/AAAA}

10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXO II

**OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

Não existentes.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão (30 comprimidos)

Caixa de cartão (90 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis

Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis

Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido mastigável contém:

Torasemida 1 mg

Torasemida 2 mg

Torasemida 4 mg

3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos mastigáveis

90 comprimidos mastigáveis

4. ESPÉCIES ALVO

Canina (Cães)

5. INDICAÇÕES

6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

7. INTERVALOS DE SEGURANÇA

8. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}

9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte.

Conservar fora do alcance dos animais.

10. MENÇÃO "Antes de administrar, ler o folheto informativo"

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"

USO VETERINÁRIO

12. MENÇÃO "MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Santé Animale



14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

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

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

15. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Isemid



2. INFORMAÇÕES QUANTITATIVAS SOBRE AS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Torasemida 1 mg

Torasemida 2 mg

Torasemida 4 mg

3. NÚMERO DO LOTE

Lot {número}

4. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

1. Nome do medicamento veterinário

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis para cães (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis para cães (> 23-60 kg)

2. Composição

Cada comprimido mastigável contém:

Substância ativa:

Isemid 1 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 1 mg

Isemid 2 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 2 mg

Isemid 4 mg comprimidos mastigáveis

Torasemida 4 mg

Os comprimidos são de cor castanha, de forma oblonga, mastigáveis e podem ser divididos em metades.

3. Espécies-alvo

Canina (Cães)

4. Indicações de utilização

Para o tratamento de sinais clínicos relacionados com insuficiência cardíaca congestiva, incluindo edema pulmonar.

5. Contraindicações

Não administrar em casos de insuficiência renal.

Não administrar em casos de desidratação, hipovolémia ou hipotensão.

Não administrar concomitantemente com outros diuréticos de ansa.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa, ou a algum dos excipientes.

6. Advertências especiais

Advertências especiais:

A dose inicial/de manutenção pode ser temporariamente aumentada se o edema pulmonar se agravar, isto é, se atingir o estado de edema alveolar (ver secção “Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração”).

Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo:

Nos cães com edema pulmonar agudo e que necessitem de tratamento de emergência, a administração de medicamentos veterinários injetáveis deve ser considerada antes de iniciar a terapêutica diurética oral.

A função renal (medição da ureia e creatinina no sangue e da relação proteína /creatinina (RPC) na urina), estado de hidratação e estado de eletrólitos séricos devem ser monitorizados em intervalos regulares antes e depois do tratamento de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável (ver secções “Contraindicações” e “Reações adversas”). A resposta diurética à torasemida pode aumentar ao longo do tempo com doses repetidas, particularmente com doses superiores a 0,2 mg/kg/dia; portanto, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

A torasemida deve ser administrada com precaução em casos de diabetes mellitus. A monitorização da glicemia em animais diabéticos é recomendada antes e durante o tratamento. Em cães com desequilíbrio hídrico e/ou eletrolítico pré-existente, isto deve ser corrigido antes do tratamento com torasemida.

Uma vez que a torasemida aumenta a sede, os cães devem ter livre acesso a água fresca. Em caso de perda de apetite e/ou vômito e/ou letargia ou no caso de ajuste do tratamento, deve avaliar-se a função renal (ureia e creatinina no sangue, assim como a relação proteína/creatinina na urina (RPC)).

Num estudo clínico de campo, foi demonstrada a eficácia do medicamento veterinário como tratamento de primeira linha. A transferência do tratamento de um diurético da ansa alternativo para este medicamento veterinário não foi avaliada e tal mudança só deve se implementada com base numa avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

A segurança e a eficácia do medicamento veterinário não foram avaliadas em cães com peso inferior a 2,5 kg. Nestes animais, só deve ser administrado de acordo com a avaliação risco-benefício realizada pelo médico veterinário responsável.

Os comprimidos mastigáveis são aromatizados.

A fim de evitar qualquer ingestão acidental, armazenar os comprimidos fora do alcance dos animais.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

Este medicamento veterinário pode provocar aumento da frequência urinária, sede e ou distúrbios gastrointestinais e/ou hipotensão e/ou desidratação se ingerido. Qualquer parte restante do comprimido deve ser guardada no blister e de seguida na embalagem original para ajudar a prevenir o acesso das crianças. Em caso ingestão acidental, especialmente em caso de crianças, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Este medicamento veterinário pode causar reações de hipersensibilidade (alérgicas) em indivíduos sensibilizados à torasemida. As pessoas com hipersensibilidade conhecida à torasemida, às sulfonamidas ou qualquer um dos excipientes devem evitar o contacto com o medicamento veterinário. Se ocorrerem sintomas de alergia, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo do medicamento veterinário.

Lave as mãos após a administração.

Gestação e lactação:

A segurança do medicamento veterinário não foi estabelecida durante a gestação e lactação em cães. A sua administração não é recomendada durante a gestação, lactação e em animais reprodutores. Estudos laboratoriais em ratos e coelhos mostraram fetotoxicidade em doses maternotóxicas.

Interações medicamentosas e outras formas de interação:

A coadministração de diuréticos de ansa e AINEs pode resultar numa resposta natriurética diminuída. A administração concomitante de AINEs, aminoglicosídeos ou cefalosporinas pode aumentar o risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade destes medicamentos veterinários.

A torasemida pode antagonizar a ação dos agentes hipoglicemiantes orais.

A torasemida pode aumentar o risco de alergia às sulfonamidas.

Nos casos de coadministração de corticosteroides, os efeitos de perda de potássio podem ser potenciados.

Nos casos de coadministração de anfotericina B, pode observar-se um aumento do potencial de nefrotoxicidade e intensificação do desequilíbrio eletrolítico.

Não foram notificadas interações farmacocinéticas após a coadministração de torasemida e digoxina; no entanto, a hipocalcemia pode aumentar as arritmias induzidas por digoxina.

A torasemida pode reduzir a excreção renal de salicilatos, levando a um aumento do risco de toxicidade.

Deve haver cuidado ao administrar torasemida com outros medicamentos veterinários altamente ligados às proteínas plasmáticas. Uma vez que a ligação das proteínas facilita a secreção renal da torasemida, uma diminuição na ligação devido a deslocamento por um outro medicamento veterinário pode ser uma causa de resistência diurética.

A administração concomitante de torasemida com outras substâncias metabolizadas pelas famílias 3A4 (por exemplo: enalapril, buprenorfina, doxiciclina, ciclosporina) e 2E1 (isoflurano, sevoflurano, teofilina) do citocromo P450 hepático pode diminuir a sua depuração da circulação sistêmica. O efeito de medicamentos veterinários anti-hipertensivos, especialmente da enzima conversora da angiotensina (ECA), pode ser potenciado quando coadministrados com torasemida.

Sobredosagem:

Após a administração a cães saudáveis de 3 vezes e 5 vezes a dose máxima, durante 5 dias consecutivos, seguida de 177 administrações diárias de 3 vezes e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada para a manutenção, foram notadas alterações histopatológicas nos rins (inflamação intersticial, dilatação dos túbulos renais e quistos subcapsulares), para além dos efeitos observados após a administração da dose recomendada (ver secção "Eventos adversos"). As lesões renais continuaram presentes aos 28 dias após o fim do tratamento. As características microscópicas das lesões sugerem um processo de reparação em curso. Estas lesões são, muito provavelmente, um resultado do efeito farmacodinâmico (diurese) e não foram associadas a evidências de glomerulosclerose ou fibrose intersticial. Observaram-se alterações transitórias na resposta à dose nas glândulas suprarrenais, consistindo de hipertrofia/hiperplasia reativa mínima a moderada, presumivelmente relacionadas com a elevada produção de aldosterona, nos cães tratados com até 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada. Foi observado um aumento da concentração sérica da albumina. Foram observadas alterações eletrocardiográficas sem qualquer sinal clínico (aumento da onda P e/ou intervalo QT) em alguns animais após a administração de 5 vezes a dose máxima recomendada. Não se pode excluir o papel causal de alterações nos valores dos eletrólitos plasmáticos. Após a administração de 3 e 5 vezes a dose terapêutica máxima recomendada a cães saudáveis, observou-se uma diminuição do apetite que levou a uma perda de peso em alguns casos.

Em caso de sobredosagem, o tratamento fica ao critério do médico veterinário responsável, com base nos sinais apresentados.

7. Eventos adversos

Canina (Cães):

Muito frequentes (>1 animal / 10 animais tratados):
Insuficiência renal, Aumento dos parâmetros sanguíneos renais, Alterações nos níveis de eletrólitos ¹ , Hemoconcentração
Frequentes (1 a 10 animais / 100 animais tratados):
Sinais gastrointestinais ² (por ex. vômitos, diarreia), Poliúria, Incontinência urinária, Anorexia, Desidratação, Perda de peso, Letargia, Polidipsia.
Frequência indeterminada (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
Mucosa da cavidade oral seca ³ , Urina alcalina, Diminuição da densidade urinária ³ , Aumento das concentrações séricas da glucose e aldosterona ³ (reversível).

¹ Alterações nos níveis de cloreto, sódio, potássio, fósforo, magnésio e cálcio.

² Estes sinais são episódicos.

³ Efeitos consistentes com a atividade farmacológica da torasemida foram observados em cães saudáveis, com a dose recomendada.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário. Também pode comunicar quaisquer eventos adversos ao titular da Autorização de Introdução no Mercado utilizando os dados de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): farmacovigilancia.vet@dgav.pt

8. Dosagem em função da espécie, via e modo de administração

Administração oral.

A dose inicial/manutenção recomendada é de 0,13 a 0,25 mg de torasemida/kg peso corporal/dia, uma vez ao dia.

Em caso de edema pulmonar moderado a grave, esta dose pode ser aumentada, se necessário, até uma dose máxima de 0,4 mg/kg peso corporal/dia uma vez ao dia.

As doses de 0,26 mg/kg e superiores só devem ser administradas por um período máximo de 5 dias. Após este período, a dose deve ser reduzida para a dose de manutenção e o cão deve ser avaliado pelo médico veterinário no espaço de alguns dias.

A tabela seguinte mostra o esquema de ajuste da dose dentro do intervalo de dose recomendado de 0,13 a 0,4 mg/kg/dia:

Cão Peso corporal (kg)	Número e dosagem de comprimidos de Isemid a serem administrados	
	Dose inicial/manutenção (0,13 a 0,25 mg/kg/dia)	Dose temporariamente alta (0,26 a 0,40 mg/kg/dia)
	1 mg	
2,5 a 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 a 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 a 8	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	De 2 a $2 + \frac{1}{2}$
> 8 a 11,5	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	2 mg	
> 11,5 a 15	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 a 23	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
	4 mg	
> 23 a 30	De 1 a $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 a 40	De $1 + \frac{1}{2}$ a 2	De $2 + \frac{1}{2}$ a 3
> 40 a 60	De 2 a $2 + \frac{1}{2}$	De 3 a 4

A dose deve ser ajustada para manter o conforto do animal com atenção à função renal e estado eletrolítico. Se for necessária uma terapêutica diurética a longo prazo com este medicamento veterinário, logo que os sinais de insuficiência cardíaca congestiva estejam controlados e o animal esteja estável, esta deve ser continuada com a dose mínima eficaz.

9. Instruções com vista a uma administração correta

Se o comprimido mastigável não for tomado espontaneamente pelo cão, este pode ser administrado com o alimento ou diretamente na boca.

10. Intervalos de segurança

Não aplicável.

11. Precauções especiais de conservação

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem ou blister depois de "Exp". A validade refere-se ao último dia do mês.

Qualquer metade remanescente do comprimido deve ser guardada no blister e administrada na toma seguinte

12. Precauções especiais de eliminação

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis. Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente.

Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários.

13. Classificação dos medicamentos veterinários

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

14. Números de autorização de introdução no mercado e tamanhos de embalagem

EU/2/18/232/001-006

Apresentações

Caixa de cartão com 30 ou 90 comprimidos.

Cada embalagem blister contém 10 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

15. Data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia Union Product Database

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Detalhes de contacto

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:

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

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
França

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

17. Outras informações

Propriedades farmacodinâmicas

A torasemida é um diurético da ansa da classe piridina-3-sulfonilureia, também designados por diuréticos de alto teto. A torasemida possui uma estrutura química entre os diuréticos da ansa (como a furosemida) e os bloqueadores dos canais de Cl^- .

O principal local de ação da torasemida é o ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde interage com o cotransportador de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ localizado na membrana luminal (lado da urina) e bloqueia a reabsorção ativa de sódio e cloreto. Por esta razão, a ação diurética da torasemida correlaciona-se melhor com a taxa de excreção de torasemida na urina do que com a concentração no sangue.

Como o ramo ascendente da ansa de Henle é impermeável à água, a inibição do movimento de Na^+ e Cl^- do lúmen para o espaço intersticial aumenta a concentração de iões no lúmen e produz um interstício medular hipertónico. Em consequência disto, a reabsorção de água do ducto coletor é inibida e o volume de água no lado luminal aumenta.

A torasemida causa um aumento significativo, dependente da dose, do fluxo de urina e da excreção urinária de sódio e potássio. A ação diurética da torasemida é mais potente e prolongada do que a da furosemida.

Propriedades farmacocinéticas

Em cães, após uma única dose intravenosa de 0,2mg de torasemida/kg peso corporal, a depuração corporal total média foi de 22,1 mL/h/kg, com um o volume de distribuição médio de 166 mL/kg e uma semivida terminal média de aproximadamente 6 horas. Após a administração oral de 0,2 mg de torasemida/kg peso corporal, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 99% com base nos dados concentração plasmática-tempo e 93% com base nos dados concentração urinária-tempo.

A alimentação aumentou significativamente a $\text{AUC}_{0-\infty}$ da torasemida em 37% e atrasou ligeiramente o $\text{T}_{\text{máx}}$, mas em condições de jejum e alimentação (2015 mcg/L vs 2221 mcg/L, respetivamente), as concentrações máximas ($\text{C}_{\text{máx}}$) são aproximadamente as mesmas. Além disso, o efeito diurético da torasemida é aproximadamente o mesmo em condições de alimentação e jejum. Consequentemente, o medicamento veterinário pode ser administrado com ou sem alimentos.

Nos cães, a ligação às proteínas plasmáticas é > 98%.

Uma grande proporção da dose (cerca de 60%) é excretada na urina como substância parental inalterada. A proporção de torasemida excretada na urina é aproximadamente a mesma em condições de jejum ou alimentação (61% vs. 59% respectivamente).

Dois metabolitos (um metabolito dealquilado e um hidroxilado) foram identificados na urina. A substância parental é metabolizada pelas famílias 3A4 e 2E1 do citocromo P450 hepático, e em menor extensão pela 2C9.

Não se observa acumulação de torasemida após administração oral repetida uma vez por dia durante 10 dias, independentemente da dose administrada (entre 0,1 e 0,4 mg / kg), mesmo se for observada uma ligeira sobreproporcionalidade em relação à dose.