

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Isemid 1 mg košļājamās tabletes suņiem (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg košļājamās tabletes suņiem (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg košļājamās tabletes suņiem (> 23-60 kg)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra košļājamā tablete satur:

Aktīvā viela:

Isemid 1 mg 1 mg torasemīda

Isemid 2 mg 2 mg torasemīda

Isemid 4 mg 4 mg torasemīda

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamā tablete.

Ovāla brūna tablete ar dalījuma līniju. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Suņi.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Sastrēguma sirds mazspējas klīnisko pazīmju ārstēšanai, ieskaitot plaušu tūska.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot nieru mazspējas gadījumā.

Nelietot dehidratācijas, hipovolēmijas vai hipotensijas gadījumā.

Nelietot vienlaikus ar citiem cīlpa diurētiskajiem līdzekļiem.

Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi katrai mērķa sugai

Sākotnējo/ uzturošo devu var īslaicīgi palielināt, kad plaušu tūska kļūst smagāka, t.i., sasniedz alveolārās tūskas pakāpi (skatīt 4.9. apakšpunktu).

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Suņiem, kuriem ir akūta plaušu tūska, nepieciešama neatliekama ārstēšana, apsverot injicējamo zāļu lietošanu pirms perorālās diurētiskās terapijas uzsākšanas.

Pirms terapijas un tās laikā regulāri jāpārbauda nieru funkcijas (asins urīnvielas un kreatinīna, kā arī proteīna un kreatinīna (UPC) attiecības urīnā noteikšana), hidratācijas stāvoklis un seruma elektrolītu saturs, kas jāveic saskaņā ar ieguvuma un riska novērtējumu, ko veic atbildīgais veterinārārsts (skatīt zāļu apraksta 4.3 un 4.6 apakšpunktus). Diurētiskā atbildes reakcija uz torasemīdu laika gaitā var pastiprināties pēc atkārtotas devas lietošanas, īpaši gadījumos, kad devas pārsniedz 0,2 mg/kg/dienā, tādēļ jāapsver biežākas pārbaudes veikšana.

Torasemīds jālieto piesardzīgi cukura diabēta gadījumā. Glikēmijas kontrole diabēta slimniekiem ieteicama pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā. Suņiem ar jau esošiem elektrolītu un/vai ūdens līdzsvara traucējumiem tie jākorrigē pirms ārstēšanas uzsākšanas ar torasemīdu.

Tā kā torasemīds pastiprina slāpes, suņiem jānodrošina brīva pieeja dzeramajam ūdenim. Ja ir apetītes zudums un/vai vemšana un/vai letarģija, vai ārstēšanas pielāgošanas gadījumā jānovērtē nieru darbība (asins urīnvielas un kreatinīna daudzums, proteīna un kreatinīna (UPC) attiecība urīnā).

Klīniskajos lauka pētījumos Isemid iedarbība tika pierādīta, izvēloties to pirmās izvēles ārstēšanai. Ārstēšanas pāreja no alternatīvā cīlpas diurētiskā līdzekļa uz šo veterināro zāļu lietošanu nav tikusi novērtēta un tādas izmaiņas var piemērot tikai balstoties uz atbildīgā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.

Zāļu drošums un iedarbība nav novērtēta suņiem, kuru svars ir mazāks par 2,5 kg. Šiem suņiem lietot tikai pamatojoties uz atbildīgā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.

Tabletes ir aromatizētas.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Ja šīs veterinārās zāles norij, tās var izraisīt pastiprinātu urinēšanu, slāpes un/vai gastrointestinālos traucējumus un/vai hipotensiju un/vai dehidratāciju. Jebkura neizlietotā tabletes daļa jāievieto atpakaļ blistera iepakojumā un jāieliek oriģinālajā kartona iepakojumā, lai pasargātu bērnus no piekļūšanas tām. Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) norīšana, īpaši bērniem, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Šīs veterinārās zāles var izraisīt pastiprinātas jutības (alerģiskas) reakcijas personām, kuras ir jutīgas pret torasemīdu. Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret torasemīdu vai sulfonamīdiem vai jebkuru citu palīgvielu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Ja parādās alerģijas simptomi, meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Klīniskajos lauka pētījumos ļoti bieži novēroja nieru mazspēju, nieru asins parametru paaugstināšanos, hemokoncentrāciju un elektrolītu līmeņa svārstības (hlorīds, nātrijs, kālijs, fosfors, magnijs, kalcījs).

Bieži tika novērotas šādas klīniskās pazīmes: epizodiskas kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu pazīmes, piemēram, vemšana un caureja, dehidratācija, poliūrija, polidipsija, urīna nesaturēšana, anoreksija, svara zudums un letarģija.

Preklīniskajos pētījumos ar veselīgiem suņiem, lietojot ietiekto devu, tika novērotas citas iedarbības, kas atbilst torasemīda farmakoloģiskajai aktivitātei, piemēram, sausa mutes dobuma gļotāda, atgriezeniska glikozes un aldosterona seruma koncentrācijas paaugstināšanās, urīna specifiskā blīvuma samazināšanās un urīna pH paaugstināšanās.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));

- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Laboratoriskajos pētījumos ar žurkām un trušiem, lietojot maternotoksiskas devas, tkonstatēja fetotoksisku iedarbību, .

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā, tāpēc nav ieteicams lietot grūsnības un laktācijas laikā, kā arī vaislas dzīvniekiem.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cilpas diurētisko līdzekļu un NPL vienlaicīga ievadīšana var vājināt nātrijurētisko atbildes reakciju.

Vienlaicīga lietošana ar NPL, aminoglikozīdiem vai cefalosporīniem var palielināt šo zāļu nefrotoksicitātes un/vai ototoksiskuma risku.

Torasemīds var ietekmēt perorālo hipoglikēmijas līdzekļu darbību.

Torasemīds var palielināt sulfonamīda alerģijas risku.

Lietojojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem, kālija zudums var palielināties.

Vienlaikus lietojot ar amfotericīnu B, palielinās iespēja novērot nefrotoksicitāti un elektrolītu līdzsvara traucējumus.

Lietojojot torasemīdus vienlaikus ar digoksīnu, nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība, tomēr hipokalēmija var pastiprināt digoksīna izraisītu aritmiju.

Torasemīds var palēnināt salicilātu ekskrēciju caur nierēm, tā palielinot toksicitātes risku.

Ja torasemīds tiek lietots ar citām zālēm, kas izteikti saistās ar plazmas proteīniem, jāievēro piesardzība. Tā kā saistīšanās ar proteīniem atvieglo torasemīda sekrēciju caur nierēm, tad citu zāļu piesaistīšanās var traucēt diurēzi.

Torasemīda lietošana vienlaikus ar citām zālēm, ko metabolizē citohroma P450 grupas enzīms 3A4 (piem., enalapriļs, buprenorfīns, doksiciklīns, ciklosporīni) un enzīms 2E1 (izoflurāns, sevoflurāns un teofilīns), var palēnināt to klīrensu no sistēmiskās cirkulācijas.

Vienlaikus lietots torasemīds var pastiprināt prehipertensijas zāļu, īpaši angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, iedarbību.

4.9 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā sākotnējā/uzturošā deva ir 0,13 līdz 0,25 mg torasemīda/kg ķermeņa svara/ dienā, vienu reizi dienā.

Vidējas vai smagas plaušu tūskas gadījumā šo devu vajadzības gadījumā var palielināt līdz maksimālajai devai 0,4 mg/ kg ķermeņa svara vienu reizi dienā.

Deva 0,26 mg/kg un lielākas devas drīkst ievadīt ne ilgāk kā 5 dienas. Pēc šī perioda jāsamazina deva līdz uzturošajai devai un pēc dažām dienām veterinārārstam jānovērtē suni.

Sekojošā tabulā parādīta devas pielāgošanas shēma ieteicamās devas robežās no 0,13 līdz 0,4 mg/kg/dienā.

Suns Kermeņa svars (kg)	Isemid tablešu skaits un stiprums, kas jālieto	
	Sākotnējā/uzturošā deva (0,13 līdz 0,25 mg/kg/dienā)	Augsta deva īslaicīgai lietošanai (0,26 līdz 0,40 mg/kg/dienā)
	1 mg	
>2,5 līdz 4	½	1
>4 līdz 6	1	1 + ½
>6 līdz 8	No 1 līdz 1 + ½	No 2 līdz 2 + ½
>8 līdz 11,5	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
	2 mg	
>11,5 līdz 15	No 1 līdz 1 + ½	2
>15 līdz 23	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
	4 mg	
>23 līdz 30	No 1 to 1 + ½	2
>30 līdz 40	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
>40 līdz 60	No 2 līdz 2 + ½	No 3 līdz 4

Devu jāpielāgo, lai saglabātu pacienta komfortu, pievēršot uzmanību nieru funkcijām un elektrolītu stāvoklim. Kad sastrēguma sirds mazspējas pazīmes ir kontrolētas un pacients ir stabils, jāturpina ar mazāko efektīvo devu, ja nepieciešama ilgstoša diurētiskā terapija ar šīm zālēm. Ja suns labprātīgi neuzņem tableti, to var pievienot barībai vai dot tieši mutē.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Pēc zāļu ievadīšanas veseliem suņiem 3 un 5 reizes lielākā devā 5 dienas pēc kārtas, kam sekoja 177 ikdienas ievadīšanas reizes 3 reizes un 5 reizes lielākā devā par uzturošo terapeitisko ieteicamo devu, histopatoloģiskas pārmaiņas nierēs (intersticiāls iekaisums, nieru kanāliņu dilatācija un subkapsulārās cistas) tika novērotas papildus tām pazīmēm, ko novēroja pēc ieteicamās devas ievadīšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu). Nieru bojājumus novēroja 28 dienas pēc ārstēšanas beigām. Bojājumu mikroskopiskais apraksts liecina par notiekošu atjaunošanās procesu. Šos bojājumus visticamāk var uzskatīt par farmakodinamiskās iedarbības (diurēzes) rezultātu un tie nav saistīti ar pierādījumiem par glomerulosklerozi vai intersticiālu fibrozi. Suņiem, kuri tika ārstēti ar līdz 5 reizēm lielāku devu par ieteicamo terapeitisko devu, novērotas pārejošas no devas atkarīgas izmaiņas virsnieru dziedzeros, kas izpaužas kā minimāla līdz vidēja hipertrofija/hiperplāzija, un ir, iespējams, saistīta ar augsto aldosterona produkciju.

Dažiem dzīvniekiem pēc 5 reizes augstākas ieteicamās devas lietošanas tika novērota EKG pārmaiņas bez jebkādam klīniskām pazīmēm (paaugstināts P vilnis un /vai QT intervāls). Plazmas elektrolītu vērtības lieluma maiņu un ietekmi nevar izslēgt.

Pēc 3 un 5 reizes lielākas terapeitiskās ieteicamās devas lietošanas veseliem suņiem tika novērota apetītes samazināšanās, kas dažos gadījumos izraisīja svara zudumu.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana atkarīga no klīniskajām pazīmēm un ir atbildīgā veterinārārsta ziņā. .

4.11 Ierobežojumu periods(-i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Nav piemērojams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: kardiovaskulārā sistēma, stipras iedarbības diurētiskie līdzekļi, vienkāršie sulfonamīdi.

ATĶ vet kods: QC03CA04.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Torasemīds ir piridīn-3 sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas cīlpas diurētiķis. Torasemīda ķīmiskā struktūra, kas sastāv no cīlpas diurētisko līdzekļu (piemēram, furosemīda) un Cl^- kanālu blokatoriem. Primārā torasemīda iedarbības vieta ir Henles cīlpas augšupejošā daļa. Cīlpas diurētiķi galvenokārt inhibē $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ jonu pārnesei no šūnu ārpusē uz to iekšējo daļu. Tādēļ torasemīda diurētiskā aktivitāte labāk korelē ar torasemīda izdalīšanos urīnā nekā ar koncentrāciju asinīs. Tā kā Henles cīlpas augšupejošā daļa ir ūdens necaurlaidīga, Na^+ and Cl^- kustības inhibīcija no lumena uz intersticiālo telpu palielina jonu koncentrāciju lūmenā un rada hipertonsisku modulāru interstīciju. Līdz ar to tiek kavēta ūdens ieplūde no savākšanas kanāla un palielinās ūdens daudzums uz lūmena pusi. Torasemīds izraisa nozīmīgu no devas atkarīgu urīna plūsmas palielināšanos un nātrija un kālija izdalīšanos ar urīnu. Torasemīdam ir spēcīgāka un ilgāka diurētiskā aktivitāte nekā furosemīdam.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Suņiem pēc vienreizējas intravenozas 0,2 mg torasemīda/kg uz ķermeņa svara ievadīšanas kopējais organisma klīrenss bija 22,1 mL/h/kg, izkļiendes tilpums bija 166 ml/kg, un terminālais eliminācijas pusperiods bija 6,0 stundas. Pēc vienreizējas 0,2 mg torasemīda /kg perorālas devas absolūtā biopieejamība atbilda aptuveni 99 %, pamatojoties uz plazmas koncentrācijas datiem un 93% pamatojoties uz urīna koncentrācijas-laika datiem.

Barošana ievērojami palielināja torasemīda $\text{AUC}_{0-\infty}$ par 37% un nedaudz kavēja T_{max} , bet tukšā dūšā un barošanas apstākļos maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni vienāda (2015 $\mu\text{g/l}$ pret 2221 $\mu\text{g/l}$). Turklāt turosemīda diurētiskais efekts ir gandrīz vienāds gan paēdušam dzīvniekam, gan dzīvniekam tukšā dūšā. Līdz ar to zāles var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Saistīšanās ar plazmas proteīnu suņiem ir > 98%.

Liela daļa devas (apmēram 60%) izdalās ar urīnu kā neizmainīta pamatviela. Torasemīda īpatsvars urīnā ir gandrīz vienāds gan tukšā dūšā, gan paēdušam dzīvniekam (attiecīgi 60 % un 59%). Divi metabolīti (dealkilēts un hidroksilēts metabolīts) ir konstatēti urīnā. Pamatvielu metabolizē aknu citohroma P450 grupas 3A4 un 2E1 enzīmi un mazākā mērā 2C9 enzīms.

Torasemīda uzkrāšanās nav novērota pēc atkārtotas vienreizējās perorālās lietošanas 10 dienas neatkarīgi no devas (robežās no 0,1 līdz 0,4 mg/kg), pat tad, ja novērota neliela devas proporcionalitātes palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Celuloze mikrokristāliskā
Povidons (K30)
Cūku aknu pulvera aromātviela
Presēts cukurs
Krospovidons (B tips)
Magnija stearāts

6.2 Būtiska nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: 4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Neizlietotās tablešu daļas jāuzglabā blisteros un jāizlieto nākamajā lietošanas reizē.
Uzglabāt tabletes dzīvniekiem nepieejamā vietā, lai novērstu nejaušu zāļu apēšanu.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/PVC blistera iepakojums, termiski aizvākots ar alumīnija foliju (katrs blisteris satur 10 tabletes) un iepakots kartona kastē.

Visi stiprumi ir pieejami sekojošos iepakojuma izmēros:
Iepakojums ar 30 vai 90 tabletēm.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietotu veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/2/18/232/001 – 006

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 09/01/2019

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
(<http://www.ema.europa.eu/>).

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav piemērojams.

II PIELIKUMS

- A. <BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN> RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)**

A. RAŽOTĀJSI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francija

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZPLATĪŠANAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu veterinārās zāles.

C. MAKSIMĀLI PIEĻAUJAMO ATLIEKVIELU DAUDZUMS (MRL)

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kaste ar 30 tabletēm

Kartona kaste ar 90 tabletēm

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Isemid 1 mg košļājamās tabletes suņiem (2.5-11.5 kg)

Isemid 2 mg košļājamās tabletes suņiem (> 11.5-23 kg)

Isemid 4 mg košļājamās tabletes suņiem (> 23-60 kg)

Totrasemid

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Katra košļājamā tablete satur:

1 mg torasemīda

2 mg torasemīda

4 mg torasemīda

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamās tabletes

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

30 košļājamās tabletes

90 košļājamās tabletes

5. MĒRĶA SUGAS

Suņi

6. INDIKĀCIJA(-S)

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neizlietotās tablešu daļas jāglabā blisteros un jāizlieto nākamajā lietošanas reizē.
Uzglabāt dzīvniekiem nepieejamā vietā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

16. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM JEB SLOKSNĪTĒM

Blisteris

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Isemid 1 mg košļājamās tabletes

Isemid 2 mg košļājamās tabletes

Isemid 4 mg košļājamās tabletes

torasemide



2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS



3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {mēnesis/gads}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot {numurs}

5. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM”

Lietošanai dzīvniekiem.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
Isemid 1 mg košļājamās tabletes suņiem (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg košļājamās tabletes suņiem (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg košļājamās tabletes suņiem (> 23-60 kg)

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks :

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

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Francija

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Isemid 1 mg košļājamās tabletes suņiem (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg košļājamās tabletes suņiem (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg košļājamās tabletes suņiem (> 23-60 kg)

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

Katra košļājamā tablete satur:

Aktīvā viela:

Isemid 1 mg	1 mg torasemīda
Isemid 2 mg	2 mg torasemīda
Isemid 4 mg	4 mg torasemīda

Ovāla brūna tablete ar dalījuma līniju. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

4. INDIKĀCIJA(-S)

Sastrēguma sirds mazspējas klīnisko pazīmju ārstēšanai, ieskaitot plaušu tūsku.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot, nieru mazspējas gadījumā.

Nelietot, dehidratācijas, hipovolēmijas vai hipotensijas gadījumā.
Nelietot vienlaikus ar citiem cīlpaš diurētiskajiem līdzekļiem.
Nelietot gadījumos, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Klīniskajos lauka pētījumos ļoti bieži novēroja nieru mazspēju, nieru asins parametru paaugstināšanos, hemokoncentrāciju un elektrolītu līmeņa svārstības(hlorīds, nātrijs, kālijs, fosfors, magnijs, kalcījs).

Bieži tika novērotas šādas klīniskās pazīmes: epizodiskas kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumu, piemēram, vemšana un caureja, dehidratācija, poliūrija, polidipsija, urīna nesaturēšana, anoreksija, svara zudums un letarģija.

Preklīniskajos pētījumos ar veselīgiem suņiem lietojot ietikto devu tika novērotas citas iedarbības, kas atbilst torasemīda farmakoloģiskajai aktivitātei, piemēram sausa mutes dobuma gļotāda atgriezeniska glikozes un aldosterona seruma koncentrācijas paaugstināšanās, urīna specifiskā blīvuma samazināšanās un urīna pH paaugstināšanās.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s));
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Suņi.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā sākotnējā/uzturošā deva ir 0,13 līdz 0,25 mg torasemīda/kg ķermeņa svara/ dienā, vienu reizi dienā.

Vidējas vai smagas plaušu tūskas gadījumā šo devu vajadzības gadījumā var palielināt līdz maksimālajai devai 0,4 mg/kg ķermeņa svara/ vienu reizi dienā.

Deva 0,26 mg/kg un lielākas devas drīkst ievadīt ne ilgāk kā 5 dienas. Pēc šī perioda jāsamazina deva līdz uzturošajai devai un pēc dažām dienām veterinārārstam jānovērtē suns.

Sekojošā tabulā parādīta devas pielāgošanas shēma ieteicamās devas robežās no 0,13 līdz 0,4 mg/kg/dienā.

Suns Kermeņa svars (kg)	Isemid tablešu skaits un stiprums, kas jālieto	
	Sākotnējā/uzturošā deva (0,13 līdz 0,25 mg/kg/dienā)	Augsta deva īslaicīgai lietošanai (0,26 līdz 0,40 mg/kg/dienā)
	1 mg	
>2,5 līdz 4	½	1
>4 līdz 6	1	1 + ½
>6 līdz 8	No 1 līdz 1 + ½	No 2 līdz 2 + ½
>8 līdz 11,5	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
	2 mg	
>11,5 līdz 15	No 1 līdz 1 + ½	2
>15 līdz 23	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
	4 mg	
>23 līdz 30	No 1 to 1 + ½	2
>30 līdz 40	No 1 + ½ līdz 2	No 2 + ½ līdz 3
>40 līdz 60	No 2 līdz 2 + ½	No 3 līdz 4

Devu jāpielāgo, lai saglabātu pacienta komfortu, pievēršot uzmanību nieru funkcijām un elektrolītu stāvoklim. Kad sastrēguma sirds mazspējas pazīmes ir kontrolētas un pacients ir stabils, jāturpina ar mazāko efektīvo devu, ja nepieciešama ilgstoša diurētiskā terapija ar šīm zālēm.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Ja suns labprātīgi neuzņem tableti, to var pievienot barībai vai dot tieši mutē.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I) DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Nav piemērojams.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm veterinārajām zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecināms uz mēneša pēdējo dienu.

Neizlietotās tablešu daļas jāuzglabā blisteros un jāizlieto nākamajā lietošanas reizē. Uzglabāt tabletes dzīvniekiem nepieejamā vietā, lai novērstu nejaušu zāļu apēšanu.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Sākotnējo/ uzturošo devu var īslaicīgi palielināt, kad plaušu tūska kļūst smagāka, t.i., sasniedz alveolārās tūskas pakāpi (skatīt sadaļu “Devas atkarībā no dzīvnieku sugas lietošanas veida un metodes”)

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Suņiem, kuriem ir akūta plaušu tūska nepieciešama neatliekama ārstēšana apsverotinjicējamo zāļu lietošanu, pirms perorālās diurētiskās terapijas uzsākšanas.

Pirms terapijas un tās laikā regulāri jāpārbauda nieru funkcijas (asins urīnvielas un kreatinīna, kā arī proteīna un kreatinīna(UPC) attiecības urīnā noteikšana) hidratācijas stāvoklis un seruma elektrolītu saturs, kas jāveic saskaņā ar ieguvuma un riska novērtējumu, ko veic atbildīgais veterinārārsts(skatīties “Kontrindikācijas” un ”Iespējamās blakusparādības”). Diurētiskā atbildes reakcija uz torasemīdu laika gaitā var pastiprināties pēc atkārtotas devas lietošanas, īpaši gadījumos, kad devas pārsniedz 0,2 mg/kg/dienā, tādēļ jāapsver biežāka pārbaudes veikšana.

Torasemīds jālieto piesardzīgi cukura diabēta gadījumā. Glikēmijas kontrole diabēta slimniekiem ieteicama pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā. Suņiem ar jau esošiem elektrolītu un/vai ūdens līdzsvara traucējumiem tie jākorģē pirms ārstēšanas uzsākšanas ar torasemīdu.

Tā kā torasemīds pastiprina slāpes, suņiem jānodrošina brīva pieeja dzeramajam ūdenim. Ja ir apetītes zudums un/vai vemšana un/vai letarģija vai ārstēšanas pielāgošanas gadījumā jānovērtē nieru darbība(asins urīnvielas un kreatinīna daudzums, proteīna un kreatinīna(UPC) attiecība urīnā.

Klīniskajos lauka pētījumos Isemid iedarbība tika pierādīta izvēloties to pirmās izvēles ārstēšanai. Ārstēšanas pāreja no alternatīvā cīlpas diurētiskā līdzekļa uz šo veterināro zāļu lietošanu nav tikusi novērtēta un tādas izmaiņas var piemērot tikai balstoties uz atbildīgā veterinārārsta uz ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.

Zāļu drošums un iedarbība nav novērtēta suņiem, kuru svars ir mazāks par 2,5 kg. Šiem suņiem lietot tikai pamatojoties uz atbildīgā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.

Tabletes ir aromatizētas.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Ja šīs veterinārās zāles norij, tās var izraisīt pastiprinātu urinēšanu, slāpes un /vai gastrointestinālos traucējumus un/vai hipotensiju un/vai dehidratāciju. Jebkura neizlietotā tabletes daļa jāievieto atpakaļ blistera iepakojumā un jāieliek oriģinālajā kartona iepakojumā, lai pasargātu bērnus no piekļūšanas tām.

Ja notikusi nejauša (gadījuma rakstura) norīšana , īpaši bērniem, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Šīs veterinārās zāles var izraisīt pastiprinātas jutības(alergiskas) reakcijas personām, kuras ir jutīgas pret torasemīdu.

Personām ar zināmu pastiprinātu jutību pret torasemīdu vai sulfonamīdiem vai jebkuru citu palīgvielu vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Ja parādās alerģijas simptomi meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Pēc lietošanas mazgāt rokas.

Grūsnība un laktācija:

Laboratoriskajos pētījumos ar žurkām un trušiem lietojot maternotoksiskas devas, konstatēja frtotoksisku iedarbību.

Nav pierādīts šo veterināro zāļu drošums grūsnības un laktācijas laikā, tāpēc nav ieteicams lietot grūsnības un laktācijas laikā, kā arī vaislas dzīvniekiem.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Cīlpas diurētisko līdzekļu un NPL vienlaicīga lietošana var vājināt nātrijurētisko atbildes reakciju.

Vienlaicīga lietošana ar NPL, aminoglikozīdiem vai cefalosporīniem var palielināt šo zāļu nefrotoksicitātes un/vai ototoksiskuma risku.

Totrasemīdi var ietekmēt perorālo hipoglikēmijas līdzekļu darbību.
Torasemīdi var palielināt sulfonamīda alerģijas risku.

Lietojot vienlaikus ar kortikosteroīdiem, kālija zudums var palielināties. Vienlaikus lietojot ar amfotericīnu B, varpalielināties iespēja novērot nefrotoksicitāti un elektrolītu līdzsvara traucējumus.

Lietojot torasemīdus vienlaikus ar digoksīnu nav novērota farmakokinētiska mijiedarbība, tomēr hipokalēmija var pastiprināt digoksīna izraisītu aritmiju.

Torasemīds var palēnināt salicilātu ekskrēciju caur nierēm, tā palielinot toksicitātes risku.

Ja torasemīds tiek lietots ar citām zālēm, kas izteikti saistās ar plazmas proteīniem, jāievēro piesardzība. Tā kā saistīšanās ar proteīniem atvieglo torasemīda sekrēciju caur nierēm, tad citu zāļu piesaistīšanās var traucēt diurēzi.

Torasemīda lietošana vienlaikus ar citām zālēm, ko metabolizē citohroma P450 grupas enzīms 3A4, piem., enalaprils, buprenorfīns, doksiciklīns, ciklosporīni) un enzīms 2E1 (šādas zāles ir, piemēram, izoflurāns, sevoflurāns un teofilīns), var palēnināt to klīrensu no sistēmiskās cirkulācijas.

Vienlaikus lietots torasemīds var pastiprināt prethipertensijas zāļu īpaši angiotensīnu konvertējošā enzīma ACE inhibitoru iedarbību.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Pēc zāļu ievadīšanas veseliem suņiem 3 un 5 reizes lielākā devā 5 dienas pēc kārtas, kam sekoja 177 ikdienas ievadīšanas reizes 3 reizes un 5 reizes lielākā devā par uzturošo terapeitisko ieteicamo devu, histopatoloģiskas pārmaiņas nierēs (intersticiāls iekaisums, nieru kanāliņu dilatācija un subkapsulārās cistas) tika novērotas papildus tām pazīmēm ko novēroja pēc ieteicamās devas ievadīšanas (6 punktu). Nieru bojājumus novēroja 28 dienas pēc ārstēšanas beigām. Bojājumu mikroskopiskais apraksts liecina par notiekošu atjaunošanās procesu. Šos bojājumus visticamāk var uzskatīt par farmakodinamiskās iedarbības (diurēzes) rezultātu un tie nav saistīti ar pierādījumiem par glomerulosklerozi vai intersticiālu fibrozi. Suņiem, kuri tika ārstēti ar līdz 5 reizēm lielāku devu par ieteicamo terapeitisko devu, novērotas pārejošas no devas atkarīgas izmaiņas virsnieru dziedzeros, kas izpaužas kā minimāla līdz vidēja hipertrofija/hiperplāzija, un ir, iespējams, saistīta ar augsto aldosterona produkciju. Dažiem dzīvniekiem pēc 5 reizes augstākas ieteicamās devas lietošanas tika novērota EKG pārmaiņas bez jebkādam klīniskām pazīmēm (paaugstināts P vilnis un /vai QT intervāls). Plazmas elektrolītu vērtības lieluma maiņu un ietekmi nevar izslēgt.

Pēc 3 un 5 reizes lielākas terapeitiskās ieteicamās devas lietošanas veseliem suņiem tika novērota apetītes samazināšanās, kas dažos gadījumos izraisīja svara zudumu.

Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana atkarīga no klīniskajām pazīmēm un ir atbildīgā veterinārārsta ziņā.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTU VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Jebkuras neizlietotas veterinārās zāles vai to atkritumus nedrīkst iznīcināt, izmantojot kanalizāciju vai kopā ar sadzīves atkritumiem.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Sīkākas ziņas par šīm veterinārajām zālēm ir atrodamas Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

15. CITA INFORMĀCIJA

Poliamīda/alumīnija/PVC blistera iepakojums termiskiaizvākots ar alumīnija foliju (katrs blisteris satur 10 tabletes) un iepakots kartona kastē.

Visi stiprumi ir pieejami sekojošos iepakojuma izmēros:
Iepakojums ar 30 vai 90 tabletēm.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Farmakodinamiskās īpašības

Torasemīds ir piridīn-3 sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas cīlpa diurētiķis. Torasemīda ķīmiskā struktūra kas sastāv no cīlpa diurētisko līdzekļu (piemēram furosemīda) un Cl⁻ –kanālu blokatoriem. Primārā torasemīda iedarbības vieta ir Henles cīlpa augšupejošā daļa. Cīlpa diurētiķi galvenokārt inhibē Na⁺/2Cl⁻/K⁺ jonu pārnēsī no šūnu ārpuses uz to iekšējo daļu. Tādēļ torasemīda diurētiskā aktivitāte labāk korelē ar torasemīda izdalīšanos urīnā nekā ar koncentrāciju asinīs. Tā kā Henles cīlpa augšupejošā daļa ir ūdens necaurlaidīga, Na⁺ and Cl⁻ kustības inhibīcija no lumena uz intersticiālo telpu palielina jonu koncentrāciju lūmenā un rada hipertonsku modulāru interstīciju. Līdz ar to tiek kavēta ūdens ieplūde no savākšanas kanāla un palielinās ūdens daudzums uz lūmena pusi. Torasemīds izraisa nozīmīgu no devas atkarīgu urīna plūsmas palielināšanos un nātrija un kālija izdalīšanos ar urīnu. Torasemīdam ir spēcīgāka un ilgāka diurētiskā aktivitāte nekā furosemīdam.

Farmakokinētiskie dati

Suņiem pēc vienreizējas intravenozas 0,2 mg torasemīda/kg uz ķermeņa svara ievadīšanas kopējais organisma klīrenss bija 22,1 mL/h/kg, izkļiedes tilpums bija 166 ml/kg, un terminālais eliminācijas pusperiods bija 6,0 stundas. Pēc vienreizējas 0,2 mg torasemīda /kg perorālas devas absolūtā biopieejamība atbilda aptuveni 99 % , pamatojoties uz plazmas koncentrācijas datiem un 93% pamatojoties uz urīna koncentrācijas laika datiem.

Barošana ievērojami palielināja torasemīda AUC_{0-∞} par 37% un nedaudz kavēja T_{max}, bet tukšā dūšā un barošanas apstākļos maksimālā koncentrācija(C_{max}) bija aptuveni vienāda (2015 μg/l pret 2221 μg/l). Turklāt turosemīda diurētiskais efekts ir gandrīz vienāds gan paēdušam dzīvniekam, gan dzīvniekam tukšā dūšā. Līdz ar to zāles var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Saistīšanās ar plazmas proteīnu suņiem ir > 98%.

Liela daļa devas(apmēram 60%) izdalās ar urīnu kā neizmainīta pamatviela. Torasemīda īpatsvars urīnā ir aptuveni vienāds gan tukšā dūšā, gan paēdušam dzīvniekam (attiecīgi 60 % un 59%).Divi metabolīti(dealkilēts un hidroksilēts metabolīts) ir konstatēti urīnā. Pamatvielu metabolizē aknu citohroma P450 grupas 3A4 un 2E1 enzīmi un mazākā mērā 2C9 enzīms.

Torasemīda uzkrāšanās nav novērota pēc atkārtotas vienreizējās perorālās lietošanas 10 dienas neatkarīgi no devas(robežās no 0,1 līdz 0,4 mg/kg) līdz mg/kg pat tad, ja novērota neliela devas proporcionalitātes palielināšanās.

Recepšu veterinārās zāles.