

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Isemid, 1 mg närimistabletid koertele (2,5-11,5 kg)  
Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (>11,5-23 kg)  
Isemid, 4 mg närimistabletid koertele (> 23-60 kg)

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab:

### Toimeaine:

Isemidi 1 mg närimistabletid

Torasemiidi 1 mg

Isemidi 2 mg närimistabletid

Torasemiidi 2 mg

Isemidi 4 mg närimistabletid

Torasemiidi 4 mg

### Abiained:

Abiainete ja muude koostisosade kvalitatiivne koostis
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon (K30)
Maitseaine seamaksa pulber
Kokkupressitud suhkur
Krospovidoon (tüüp B)
Magneesiumstearaat

Pikliku kujuga, pruunid poolitusjoonega närimistabletid.

Närimistableti saab jagada kaheks võrdseks osaks.

## 3. KLIINILISED ANDMED

### 3.1 Loomaliigid

Koer.

### 3.2 Näidustused loomaliigiti

Kongestiivse südamepuudulikkusega seotud kliiniliste tunnuste, sealhulgas kopsuturse raviks koertel.

### 3.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada neerupuudulikkuse korral.

Mitte kasutada dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni korral.

Mitte kasutada samaaegselt koos teiste lingudiureetikumidega.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

### 3.4 Erihoiatused

Esialgset/säilitusannust võib ajutiselt suurendada, kui kopsuturse muutub tõsisemaks, st. jõuab alveolaarse turse staadiumisse (vt lõik 3.9).

### 3.5 Ettevaatusabinõud

#### Ettevaatusabinõud ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Erakorralist ravi vajavatel ägeda kopsutursega koertel tuleks enne suukaudse diureetikumravi alustamist kaaluda süstitavate ravimite kasutamist.

Korduval manustamisel võib torasemiidi diureetiline vastus ajaga suureneda, seda eriti manustamisel annustes, mis on suuremad kui 0,2 mg/kg ööpäevas. Seetõttu tuleb looma seisundit sagedamini jälgida.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb vastavalt vastutava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule hinnata regulaarsete intervallidega neerufunktsiooni (vere urea ja kreatiniini ning uriinis valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine), hüdratsiooni staatust ja elektrolüütide sisaldust seerumis (vt ka Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 3.3 ja 3.6).

Ettevaatlik peab olema torasemiidi kasutamisel *diabetes mellitus*'e korral. Diabeediga loomadel on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal jälgida glükeemiat. Koertel, kellel on elektrolüütide ja/või vee tasakaalu häired, tuleks need korrigeerida enne ravi alustamist torasemiidiga.

Kuna torasemiid suurendab janu, siis peab ravi saavatel koertel olema vaba juurdepääs värsele joogiveele.

Söögiisu vähenemise ja/või oksendamise ja/või letargia korral või ravi kohandamisel tuleks hinnata neerufunktsiooni (verest urea ja kreatiniini ning uriinist valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine).

Kliiniline välikatse näitas, et veterinaarravim on tõhus esmavaliku ravim. Selles uuringus ei hinnatud alternatiivse lingudiureetikumi asendamist selle veterinaarravimiga, seetõttu võib sellise muudatuse teha ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Veterinaarravimi ohutust ja tõhusust alla 2,5 kg kaaluvatel koertel ei ole hinnatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Närimistabletid on maitsestatud.

Juhusliku allaneelamise vältimiseks hoida närimistabletid loomade eest varjatud kohas.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

See veterinaarravim võib allaneelamisel põhjustada suurenenud urineerimist, janu ja/või seedehäireid ja/või vererõhu langust ja/või dehüdratsiooni. Vältimaks laste juurdepääsu ravimile, tuleb kõik poolikud tabletid panna tagasi blisterpakendisse ning originaalkarpi. Juhuslikul ravimi allaneelamisel, eriti kui ravimit on alla neelanud laps, pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Veterinaarravim võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone (allergiat) inimestel, kes on torasemiidi suhtes ülitundlikud. Inimesed, kes on torasemiidi, sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Allergianähtude ilmnemisel pöörduda viivitamatult arsti poole ning näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Pärast kasutamist pesta käed.

## Ettevaatusabinõud keskkonna kaitseks

Ei rakendata.

### **3.6 Kõrvaltoimed**

Koer:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):	neerupuudulikkus, neerunäitajate halvenemine, elektrolüütide tasakaalutus <sup>1</sup> , hemokontsentratsioon
Sage (1 kuni 10 loomal 100-st ravitud loomast):	seedehäired <sup>2</sup> (nt oksendamine, kõhulahtisus), polüuuria, uriinipidamatus, anoreksia, dehüdratsioon, kaalulangus, letargia, polüdipsia
Teadmata sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)	suuõõne limaskestast kuivus <sup>3</sup> , aluseline uriin <sup>3</sup> , uriini erikaalu vähenemine <sup>3</sup> , glükoosi ja aldosterooni kontsentratsiooni pöörduv suurenemine vereseerumis <sup>3</sup> (pöörduv)

<sup>1</sup> Muutused kloori, naatriumi, kaaliumi, fosfori, magneesiumi ja kaltsiumi tasakaalus.

<sup>2</sup> Episoodilised nähud.

<sup>3</sup> Soovitatavas annuses torasemiidi tervetele koertele manustades täheldati ka teisi torasemiidi farmakoloogilise toimega kooskõlas olevaid toimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab veterinaarravimi ohutuse pidevat jälgimist. Teatised tuleb eelistatavalt veterinaararsti kaudu saata müügiloa hoidjale või riikliku teavitussüsteemi kaudu riigi pädevale asutusele. Vastavad kontaktandmed on pakendi infolehes.

### **3.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil**

Veterinaarravimi ohutus ei ole koertel tiinuse ja laktatsiooni perioodil piisavalt tõestatud.

Kasutamine ei ole soovitatav tiinuse, laktatsiooni ajal ning aretusloomadel.

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega on näidanud maternotoksiliste annuste juures fetotoksilisi toimeid.

### **3.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koosmanustamisel lingudiureetikumide ja MSPVRiga võib natriureetiline vastus väheneda.

Samaaegne kasutamine MSPVRiga, aminoglükosiididega või tsefalosporiinidega võib suurendada nende ravimite nefro- ja/või ototoksilisuse riski.

Torasemiid võib antagoniseerida suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete toimet.

Torasemiid võib suurendada sulfoonamiidide allergia riski.

Koosmanustamine kortikosteroididega võib suurendada kaaliumi kadu.

Manustamisel koos afoteritsiin Bga on täheldatud suurenenud nefrotoksilisuse riski ja elektrolüütide taskaaluhäirete süvenemist.

Torasemiidi manustamisel koos digoksiiniga ei ole farmakokineetilisi koostoimeid kirjeldatud, kuid hüpokaleemia võib soodustada digitaalsete preparaatide põhjustatud arütmiaid.

Torasemiid võib vähendada salitsülaatide eritumist neerude kaudu, suurendades toksilisuse riski.

Ettevaatlik peab olema ka torasemiidi manustamisel koos teiste ulatuslikult vereplasma valkudega seonduvate veterinaarravimitega. Kuna valkudega seondumine soodustab torasemiidi eritumist

neerude kaudu, võib seondumise vähenemine, kui seondumiskoha on hõivanud teine veterinaarravim, põhjustada diureetilise toime vähenemist.

Torasemiidi samaaegne manustamine koos teiste veterinaarravimitega, mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 perekondade 3A4 (nt enalapriil, buprenorfiin, doksütsükliin, tsüklosporiin) ja 2E1 poolt (isofluraan, sevofluraan, teofülliin) võib vähendada nende kliirensit süsteemisest vereringest. Koosmanustamine torasemiidiga võib antihüpertensiivsete veterinaarravimite, eriti angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimet suurendada.

### 3.9 Manustamisviis ja annustamine

Suukaudne manustamine.

Soovitatav esialgne/säilitusannus on 0,13...0,25 mg torasemiidi 1 kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas.

Mõõduka või raske kopsuturse korral võib annust vajadusel suurendada maksimaalse annuseni 0,4 mg/kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas.

Annuseid, mis on suuremad või võrdsed annusega 0,26 mg/kg, tohib manustada järjest maksimaalselt 5 päeva. Selle perioodi lõppedes tuleb annust säilitusannuseni vähendada. Loomaarst peaks looma seisundit paari päeva pärast uuesti hindama.

Järgnevas tabelis on toodud annuse kohandamise skeem soovitatava annuse vahemikus 0,13...0,4 mg/kg ööpäevas.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate Isemidi närimistablettide arv ja tugevus	
	Esialgne/säilitusannus (0,13 kuni 0,25 mg/kg ööpäevas)	Ajutine suurem annus (0,26 kuni 0,40 mg/kg ööpäevas)
	<b>1 mg</b>	
2,5...4	½	1
> 4...6	1	1 + ½
> 6...8	1 kuni 1 + ½	2 kuni 2 + ½
> 8...11,5	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	<b>2 mg</b>	
> 11,5...15	1 kuni 1 + ½	2
> 15...23	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	<b>4 mg</b>	
> 23...30	1 kuni 1 + ½	2
> 30...40	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
> 40...60	2 kuni 2 + ½	3 kuni 4

Patsiendi heaolu tagamiseks tuleks annust kohandada, pidades silmas neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu. Kui kongestiivse südamepuudulikkuse nähud on kontrolli alla saadud ja patsient on stabiilne, kuid pikaajaline diureetikumravi on vajalik, siis tuleb jätkata väikseima toimiva annusega.

Kui koer ei võta närimistabletti vabatahtlikult, siis võib seda manustada ka koos toiduga või otse suhu.

### 3.10 Üleannustamise sümptomid (esmaabi ja antidoodid, vajadusel)

Tervetele koertele 3- ja 5-kordse maksimaalse annuse manustamisel 5 järjestikusel päeval, millele järgnes 177 3- ja 5-kordse maksimaalse soovitatava säilitusannuse igapäevast manustamist, täheldati lisaks soovitatava annuse manustamisel esinevatele toimetele (vt lõik 4.6) histopatoloogilisi muutusi neerudes (interstitsiaalne põletik, neerutorukeste laienemine ja subkapsulaarsed tsüstid).

Neerumuutused olid 28 päeva pärast ravi lõppemist endiselt nähtavad. Neerumuutuste mikroskoopilised nähud viitavad jätkuval paranemisprotsessile. Need neerumuutused tulenevad tõenäoliselt ravimi farmakodünaamilisest mõjust (diurees) ja neid ei seostata glomeruloskleroosi ega interstitsiaalse fibroosiga. Koertel, kes said ravimit 5-kordses maksimaalses soovitatavas terapeutilises annuses, täheldati annusest sõltuvaid mööduvaid muutusi neerupealistes, sealhulgas minimaalset kuni mõõdukat reaktiivset hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis on oletatavalt seotud aldosterooni suurenenud tootmisega. Täheldati albumiini kontsentratsiooni suurenemist vereseerumis. Mõnedel loomadel täheldati pärast 5-kordse maksimaalse soovitatava annuse manustamist muutusi EKGs (P-saki ja/või QT-intervalli suurenemine), millega ei kaasnenud kliinilisi tunnuseid. Välistada ei saa selle põhjuslikku seost vereplasma elektrolüütide sisalduse muutustega.

Tervetel koertel täheldati pärast 3- ja 5-kordse maksimaalse terapeutilise annuse manustamist söögiisu vähenemist, mis mõnel juhul tõi kaasa kaalulanguse.

Üleannustamise korral otsustab vastutav loomaarst ravi haigusnähtude alusel.

### **3.11 Kasutamise eripiirangud ja kasutamise eritingimused, sealhulgas mikroobi- ja parasiidivastaste veterinaarravimite kasutamise piirangud, et vähendada resistentsuse tekke riski**

Ei rakendata.

### **3.12 Keelujad**

Ei rakendata.

## **4. FARMAKOLOOGILINE TEAVE**

### **4.1 ATCvet kood: QC03CA04**

### **4.2 Farmakodünaamika**

Torasemiid kuulub lingudiureetikumide püridiin-3-sulfonüüluurea klassi, mida kutsutakse ka Henle lingudiureetikumideks. Torasemiidi keemiline struktuur jääb lingudiureetikumide (nagu furosemiid) ja Cl<sup>-</sup>kanalite blokaatorite vahele.

Torasemiidi peamine toimekoht on Henle lingudiureetikumide ülenev osa, kus see reageerib luminaalsel membraanil (uriinipoolsel küljel) paikneva Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> kandjaga ning blokeerib naatriumi ja kloori aktiivse tagasiimendumise. Seetõttu on torasemiidi diureetiline aktiivsus seotud rohkem selle uriiniga eritumisega kui veres oleva kontsentratsiooniga.

Kuna Henle lingudiureetikumide ülenev osa on veele läbimatu, suurendab sumpordi inhibeerimine (Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> valendikust interstitsiaalsesse ruumi liikumise inhibeerimine) valendikus ionide kontsentratsioone ning muudab medullaarse interstiitsiumi hüpertooniliseks. See omakorda inhibeerib vee tagasiimendumist kogumistorukestest ja suurendab luminaalse vee hulka.

Torasemiid tekitab olulise annusest sõltuva uriinihulga suurenemise ning soodustab naatriumi ja kaaliumi uriiniga eritumist. Torasemiidi diureetiline toime on tugevam ja pikaajalisem kui furosemiidil.

### **4.3 Farmakokineetika**

Koertel oli pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta ühekordset intravenoosset manustamist keskmine kogukliirens 22,1 ml/h/kg, keskmine jaotusruumala 166 ml/kg ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 6 tundi. Pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta suukaudset manustamist on absoluutne biosaadavus plasmakontsentratsiooni põhjal umbes 99% ja uriinikontsentratsiooni põhjal 93%.

Söötmine suurendas torasemiidi  $AUC_{0-\infty}$  väärtust 37% ja viivitas vähesel määral  $T_{max}$ -i väärtust, kuid maksimaalsed kontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) on paastunud ja söönud koortel peaaegu samad (vastavalt 2015 mcg/l vs. 2221 mcg/l). Lisaks on nii söönud kui ka paastunud loomadel torasemiidi diureetiline toime sarnane. Seepärast võib seda veterinaarravimit manustada nii koos toiduga kui ka ilma toiduta.

Koortel on plasmavalkudega seonduvus > 98%.

Suur osa annusest (umbes 60%) eritub uriiniga muutumatul kujul. Uriiniga erituva torasemiidi osakaal on nii paastunud kui ka söönud loomadel sarnane (vastavalt 61% vs. 59%).

Uriinist on tuvastatud kaks metaboliiti (dealküülitud ja hüdroksüülitud metaboliidid). Ravimit metaboliseerivad maksa tsütokroomi P450 perekonnad 3A4 ja 2E1 ning vähemal määral 2C9. Igapäevasel suukaudsel manustamisel 10 järjestikusel päeval sõltumata annusest (vahemikus 0,1...kuni 0,4 mg/kg) torasemiidi akumulereerumist ei täheldatud, isegi kui annus oli proportsionaalselt veidi suurem.

## **5. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **5.1 Kokkusobimatus**

Ei rakendata.

### **5.2 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 4 aastat.

### **5.3 Säilitamise eritingimused**

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral.

### **5.4 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis**

Polüamiidist/alumiiniumist/PVCst blisterpakend, mis on termiliselt suletud alumiiniumfooliumiga.

#### Pakendi suurused

Pappkarbis on 30 või 90 närimistabletti.

Iga blister sisaldab 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **5.5 Erinõuded kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel**

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme.

## **6. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Ceva Santé Animale

**7. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/2/18/232/001 – 006

**8. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 11.01.2019

**9. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE VIIMASE LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{Kuu aaaa}

**10. VETERINAARRAVIMITE KLASSIFIKATSIOON**

Retseptiravim.

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



## **II LISA**

### **MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

Puudub.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP (30 tabletti)**

**PAPPKARP (90 tabletti)**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

Isemid, 1 mg närimistabletid kg

Isemid, 2 mg närimistabletid kg

Isemid, 4 mg närimistabletid kg

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks närimistablett sisaldab:

Torasemiidi 1 mg

Torasemiidi 2 mg

Torasemiidi 4 mg

**3. PAKENDI SUURUS(ED)**

30 närimistabletti

90 närimistabletti

**4. LOOMALIIGID**

Koer

**5. NÄIDUSTUSED**

**6. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.

**7. KEELUAJAD**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Exp. {kk/aaaa}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral.

Hoida loomadele varjatud kohas.

**10. MÄRGE „ENNE KASUTAMIST LUGEGE PAKENDI INFOLEHTE“**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**11. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS“**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

**12. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS“**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**13. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Ceva Santé Animale



**14. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**15. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS**

Isemid



**2. TOIMEAINETE KVANTITATIIVSED ANDMED**

Torasemiidi 1 mg

Torasemiidi 2 mg

Torasemiidi 4 mg

**3. PARTII NUMBER**

Lot {number}

**4. KÕLBLIKKUSAEG**

Exp. {kk/aaaa}

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT

### 1. Veterinaarravimi nimetus

Isemid, 1 mg närimistabletid koertele (2,5-11,5 kg)

Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (> 11,5-23 kg)

Isemid, 4 mg närimistabletid koertele (> 23-60 kg)

### 2. Koostis

Üks närimistablett sisaldab:

#### **Toimeaine:**

Isemidi 1 mg närimistabletid

Torasemiidi 1 mg

Isemidi 2 mg närimistabletid

Torasemiidi 2 mg

Isemidi 4 mg närimistabletid

Torasemiidi 4 mg

Närimistabletid on pruuni värvi ja pikliku kujuga ning neid saab jagada kaheks võrdseks osaks.

### 3. Loomaliigid

Koer.

### 4. Näidustused

Kongestiivse südamepuudulikkusega seotud kliiniliste tunnuste, sealhulgas kopsuturse raviks koertel.

### 5. Vastunäidustused

Mitte kasutada neerupuudulikkuse korral.

Mitte kasutada dehüdratsiooni, hüповoleemia või hüpotensiooni korral.

Mitte kasutada samaaegselt koos teiste lingudiureetikumidega.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abianete suhtes.

### 6. Erihoiatused

#### Erihoiatused

Esialgset/säilitusannust võib ajutiselt suurendada, kui kopsuturse muutub tõsisemaks, st. jõuab alveolaarse turse staadiumisse (vt lõik „Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja -meetod“).

#### Ettevaatusabinõud ravimi ohutuks kasutamiseks loomaliikidel

Erakorralist ravi vajavatel ägeda kopsutursega koertel tuleks enne suukaudse diureetikumravi alustamist kaaluda süstitavate ravimite kasutamist.

Korduval manustamisel võib torasemiidi diureetiline vastus ajaga tugevneda, seda eriti manustamisel annustes, mis on suuremad kui 0,2 mg/kg ööpäevas. Seetõttu tuleb looma seisundit sagedamini jälgida.



Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb vastavalt vastutava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule hinnata regulaarsete intervallidega neerufunktsiooni (vere urea ja kreatiniini ning uriinis valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine), hüdratsiooni staatust ja elektrolüütide sisaldust seerumis (vt ka lõigud „Vastunäidustused“ ja „Kõrvaltoimed“).

Ettevaatlik peab olema torasemiidi kasutamisel *diabetes mellitus*'e korral. Diabeediga loomadel on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal jälgida glükeemiat. Koertel, kellel on elektrolüütide ja/või vee tasakaalu häired, tuleb need korrigeerida enne ravi alustamist torasemiidiga.

Kuna torasemiid suurendab janu, siis peab ravi saavatel koertel olema vaba juurdepääs värsketele joogiveele.

Söögiisu vähenemise ja/või oksendamise ja/või letargia korral või ravi kohandamisel tuleb hinnata neerufunktsiooni (verest urea ja kreatiniini ning uriinist valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine).

Kliiniline välikatse näitas, et veterinaarravim on tõhus esmavaliku ravim. Selles uuringus ei hinnatud alternatiivse lingudiureetikumi asendamist selle veterinaarravimiga, seetõttu võib sellise muutuse teha ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Veterinaarravimi ohutust ja tõhusust alla 2,5 kg kaaluvatel koertel ei ole hinnatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Närimistabletid on maitsestatud.

Juhusliku allaneelamise vältimiseks hoida närimistabletid loomade eest varjatud kohas.

#### Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

See veterinaarravim võib allaneelamisel põhjustada suurenenud urineerimist, janu ja/või seedehäireid ja/või vererõhu langust ja/või dehüdratsiooni. Laste juurdepääsu vältimiseks ravimile tuleb kõik poolikud tabletid panna tagasi blisterpakendisse ning originaalkarpi.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel, eriti kui ravimit on alla neelanud laps, pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Veterinaarravim võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone (allergiat) inimestel, kes on torasemiidi suhtes ülitundlikud. Inimesed, kes on torasemiidi, sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Allergianähtude ilmnemisel pöörduda viivitamatult arsti poole ning näidata pakendi infolehte.

Pärast kasutamist pesta käed.

#### Tiinus ja laktatsioon

Veterinaarravimi ohutus ei ole koertel tiinuse ja laktatsiooni perioodil piisavalt tõestatud.

Kasutamine ei ole soovitatav tiinuse ja laktatsiooni ajal ega aretusloomadel.

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega on näidanud maternotoksiliste annuste juures fetotoksilisi toimeid.

#### Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamisel lingudiureetikumide ja MSPVRiga võib natriureetiline vastus nõrgeneda.

Samaaegne kasutamine MSPVRiga, aminoglükosiididega või tsefalosporiinidega võib suurendada nende ravimite nefro- ja/või ototoksilisuse riski.

Torasemiid võib antagoniseerida suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete toimet.

Torasemiid võib suurendada allergia riski sulfoonamiidide suhtes.

Koosmanustamine kortikosteroididega võib suurendada kaaliumi kadu.

Manustamisel koos afoteritsiin Bga on täheldatud suurenenud nefrotoksilisuse riski ja elektrolüütide tasakaalu häirete süvenemist.

Torasemiidi manustamisel koos digoksiiniga ei ole farmakokineetilisi koostoimeid kirjeldatud, kuid hüpokaleemia võib soodustada digitaalsete preparaatide põhjustatud arütmiaid.

Torasemiid võib vähendada salitsülaatide eritumist neerude kaudu, suurendades toksilisuse riski.

Ettevaatlik peab olema ka torasemiidi manustamisel koos teiste ulatuslikult vereplasma valkudega seonduvate veterinaarravimitega. Kuna valkudega seondumine soodustab torasemiidi eritumist neerude kaudu, võib seondumise vähenemine põhjustada diureetilise toime nõrgenemist, kui seondumiskoha on hõivanud teine veterinaarravim.

Torasemiidi samaaegne manustamine koos teiste veterinaarravimitega, mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 perekondade 3A4 (nt enalapriil, buprenorfiin, doksütsükliin, tsüklosporiin) ja 2E1 poolt (isofluraan, sevofluraan, teofülliin) võib vähendada nende kliirensit süsteemsest vereringest. Koosmanustamine torasemiidiga võib antihüpertensiivsete veterinaarravimite, eriti angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimet tugevdada.

### Üleannustamine

Tervetele koertele 3- ja 5-kordse maksimaalse annuse manustamisel 5 järjestikusel päeval, millele järgnes 177 3- ja 5-kordse maksimaalse soovitatava säilitusannuse igapäevast manustamist, täheldati lisaks soovitatava annuse manustamisel esinevatele toimetele (vt lõik „Kõrvaltoimed“) histopatoloogilisi muutusi neerudes (interstitsiaalne põletik, neerutorukete laienemine ja subkapsulaarsed tsüstid). Neerumuutused olid 28 päeva pärast ravi lõppu endiselt nähtavad. Neerumuutuste mikroskoopilised nähud viitavad jätkuvalle paranemisprotsessile. Need neerumuutused tulenevad tõenäoliselt ravimi farmakodünaamilisest mõjust (diurees) ja neid ei seostata glomeruloskleroosi ega interstitsiaalse fibroosiga. Koertel, kes said ravimit 5-kordses maksimaalses soovitatavas terapeutilises annuses, täheldati annusest sõltuvaid mööduvaid muutusi neerupealstes, sealhulgas minimaalset kuni möödukat reaktiivset hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis on oletatavalt seotud aldosterooni suurenenud tootmisega. Täheldati albumiini kontsentratsiooni suurenemist vereseerumis. Mõnedel loomadest täheldati pärast 5-kordse maksimaalse soovitatava annuse manustamist muutusi EKGs (P-saki ja/või QT-intervalli suurenemine), millega ei kaasnenud kliinilisi tunnuseid. Välistada ei saa selle põhjuslikku seost vereplasma elektrolüütide sisalduse muutustega. Pärast 3- ja 5-kordse maksimaalse terapeutilise annuse manustamist tervetele koertele täheldati söögiisu vähenemist, mis mõnel juhul tõi kaasa kaalulanguse.

Üleannustamise korral otsustab vastutav loomaarst ravi haigusnähtude alusel.

## **7. Kõrvaltoimed**

Koer:

Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1 loomal 10-st ravitud loomast):
neerupuudulikkus, neerunäitajate halvenemine, elektrolüütide tasakaalutus <sup>1</sup> , hemokontsentratsioon
Sage (1 kuni 10 loomal 100-st ravitud loomast):
seedehäired <sup>2</sup> (nt oksendamise, kõhulahtisus), polüuuria, uriinipidamatus, anoreksia, dehüdratsioon, kaalulangus, letargia, polüdipsia
Teadmata sagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
suuõõne limaskesta kuivus <sup>3</sup> , aluseline uriin <sup>3</sup> , uriini erikaalu vähenemine <sup>3</sup> , glükoosi ja aldosterooni kontsentratsiooni pöörduv suurenemine vereseerumis <sup>3</sup> (pöörduv)

<sup>1</sup> Muutused kloriidi, naatriumi, kaaliumi, fosfori, magneesiumi ja kaltsiumi tasakaalus.

<sup>2</sup> Episoodilised nähud.

<sup>3</sup> Soovitatavas annuses torasemiidi tervetele koertele manustades täheldati ka teisi torasemiidi farmakoloogilise toimega kooskõlas olevaid toimeid.

Kõrvaltoimetest teatamine on oluline. See võimaldab ravimi ohutuse pidevat jälgimist. Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, võtke kõigepealt ühendust oma loomaarstiga. Samuti võite teatada mis tahes kõrvaltoimetest ravimi müügiloa hoidjale, kasutades käesoleva infolehe lõpus esitatud kontaktandmeid või riiklikku teavitussüsteemi: {riikliku süsteemi andmed}

## 8. Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja -meetod

Suukaudne manustamine.

Soovitav esialgne/säilitusannus on 0,13...0,25 mg torasemiidi 1 kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas.

Mõõduka või raske kopsuturse korral võib annust vajadusel suurendada maksimaalse annuseni 0,4 mg/kg kehamassi kohta üks kord ööpäevas.

Annuseid, mis on suuremad või võrdsed annusega 0,26 mg/ kg, tohib manustada järjest maksimaalselt 5 päeva. Selle perioodi lõppedes tuleb annust säilitusannuseni vähendada. Loomaarst peab looma seisundit paari päeva pärast uuesti hindama.

Järgnevas tabelis on toodud annuse kohandamise skeem soovitatava annusevahemikus 0,13...0,4 mg/kg ööpäevas.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate Isemidi närimistablettide arv ja tugevus	
	Esialgne/säilitusannus (0,13 kuni 0,25 mg/kg ööpäevas)	Ajutine suurem annus (0,26 kuni 0,40 mg/kg ööpäevas)
	<b>1 mg</b>	
2,5...4	½	1
> 4...6	1	1 + ½
> 6...8	1 kuni 1 + ½	2 kuni 2 + ½
> 8...11,5	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	<b>2 mg</b>	
> 11,5...15	1 kuni 1 + ½	2
> 15...23	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	<b>4 mg</b>	
> 23...30	1 kuni 1 + ½	2
> 30...40	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
> 40...60	2 kuni 2 + ½	3 kuni 4

Patsiendi heaolu tagamiseks tuleb annust kohandada, pidades silmas neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu. Kui kongestiivse südamepuudulikkuse nähud on kontrolli alla saadud ja patsient on stabiilne, kuid pikaajaline diureetikumravi on vajalik, siis tuleb jätkata väikseima toimiva annusega.

## 9. Soovitused õige manustamise osas

Kui koer ei võta närimistabletti vabatahtlikult, siis võib seda manustada ka koos toiduga või otse suhu.

## 10. Keeluajad

Ei rakendata.

## 11. Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Exp”. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral.

## **12. Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga.

Kasutamata jäänud veterinaarravimi või selle jäätmete hävitamiseks kasutada kohalikele nõuetele vastavaid ravimite ringlusest kõrvaldamise skeeme ja veterinaarravimile kehtivaid kogumissüsteeme. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Küsige oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata.

## **13. Veterinaarravimite klassifikatsioon**

Retseptiravim.

## **14. Müügiloa number (numbrid) ja pakendi suurused**

EU/2/18/232/001-006

Pakendi suurused:

Pappkarbis on 30 või 90 närimistabletti.

Iga blister sisaldab 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **15. Pakendi infolehe viimase läbivaatamise kuupäev**

{kuu aaaa}

Üksikasjalik teave selle veterinaarravimi kohta on liidu ravimite andmebaasis (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

## **16. Kontaktandmed**

Müügiloa hoidja ning kontaktandmed võimalikest kõrvaltoimetest teatamiseks:

Ceva Santé Animale  
10, av. de La Ballastière  
33500 Libourne  
Prantsusmaa  
Tel +800 3522 1151  
E-post [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

Ravimipartii vabastamise eest vastutav tootja:

Ceva Santé Animale  
ZI Très le Bois  
22600 Loudéac  
Prantsusmaa

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

**17. Muu teave**

Farmakodünaamika

Torasemiid kuulub lingudiureetikumide püridiin-3-sulfonüüluurea klassi, mida kutsutakse ka Henle lingu diureetikumideks. Torasemiidi keemiline struktuur jääb lingudiureetikumide (nagu furosemiid) ja Cl<sup>-</sup>kanalite blokaatorite vahele.

Torasemiidi peamine toimekoht on Henle lingu jäme ülenev osa, kus see reageerib luminaalsel membraanil (uriinipoolsel küljel) paikneva Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> kandjaga ning blokeerib naatriumi ja kloori aktiivse tagasiimendumise. Seetõttu on torasemiidi diureetiline aktiivsus seotud rohkem selle uriiniga eritumise kui veres oleva kontsentratsiooniga. Kuna Henle lingu ülenev osa on veele läbimatu, suurendab sümptordi inhibeerimine (Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> valendikust interstitsiaalsesse ruumi liikumise inhibeerimine) valendikus ionide kontsentratsioone ning muudab medullaarse interstiitsiumi hüpertooniliseks. See omakorda inhibeerib vee tagasiimendumist kogumistorukestest ja suurendab luminaalse vee hulka.

Torasemiid tekitab olulise annusest sõltuva uriinihulga suurenemise ning soodustab naatriumi ja kaaliumi uriiniga eritumist. Torasemiidi diureetiline toime on tugevam ja pikaajalisem kui furosemiidil.

Farmakokineetika

Koertel oli pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehmassi kohta ühekordset intravenooset manustamist keskmine kogukliirens 22,1 ml/h/kg, keskmine jaotusruumala 166 ml/kg ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 6 tundi. Pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehmassi kohta suukaudset manustamist on absoluutne biosaadavus plasmakontsentratsiooni põhjal umbes 99% ja uriinikontsentratsiooni põhjal 93%.

Söötmine suurendas torasemiidi AUC<sub>0-∞</sub> väärtust 37% ja viivitas vähesel määral T<sub>max</sub>-i väärtust, kuid maksimaalsed kontsentratsioonid (C<sub>max</sub>) on paastunud ja söönud koertel peaaegu samad (vastavalt 2015 mcg/l vs. 2221 mcg/l). Lisaks on nii söönud kui ka paastunud loomadel torasemiidi diureetiline toime sarnane. Seepärast võib seda veterinaarravimit manustada nii koos toiduga kui ka ilma toiduta.

Koertel on plasmavalkudega seonduvus > 98%.

Suur osa annusest (umbes 60%) eritub uriiniga muutumatul kujul. Uriiniga erituvat torasemiidi osakaal on nii paastunud kui ka söönud loomadel sarnane (vastavalt 61% vs. 59%).

Uriinist on tuvastatud kaks metaboliiti (dealküülitud ja hüdroksüülitud metaboliidid). Ravimit metaboliseerivad maksa tsütokroomi P450 perekonnad 3A4 ja 2E1 ning vähemal määral 2C9. Igapäevasel suukaudsel manustamisel 10 järjestikusel päeval sõltumata annusest (vahemikus 0,1...kuni 0,4 mg/kg) torasemiidi akumulierumist ei täheldatud, isegi kui annus oli proportsionaalselt veidi suurem.