

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Isemid 1 mg rágótabletta kutyáknak (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg rágótabletta kutyáknak (>11,5-23 kg)
Isemid 4 mg rágótabletta kutyáknak (>23-60 kg)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy rágótabletta tartalmaz:

Hatóanyag:

Isemid 1 mg	1 mg toraszemid
Isemid 2 mg	2 mg toraszemid
Isemid 4 mg	4 mg toraszemid

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta.

Hosszúkás, barna színű, törésvonallal ellátott tabletták. A tabletta felezhető.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Kutya

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Kutyák pangásos szívelégtelenségével összefüggő klinikai tünetek kezelésére, beleértve a tüdőödéma kezelését.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható veseelégtelenség esetén.

Nem alkalmazható dehidráció, hipovolémia vagy alacsony vérnyomás esetén.

Nem alkalmazható egyidejűleg más kacs-diuretikumokkal.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A bevezető/fenntartó adag átmenetileg megnövelhető a tüdőödéma súlyosbodásakor, például az alveoláris-ödéma kialakulásakor (lásd 4.9 szakasz).

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

Sürgősségi kezelést igénylő, akut tüdőödéma jeleit mutató kutyáknál először az injekciós gyógyszerek alkalmazását kell megfontolni, az orális diuretikus terápia megkezdése előtt.

A kezelés előtt és a kezelés alatt nagyon szabályos időközönként ellenőrizni kell a vesefunkciót (a vér karbamid- és kreatinin szintjének, valamint a vizelet fehérje : kreatinin (UPC) arányának mérése), a hidratáltsági állapotot és a szérum elektrolitszintjeit, a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően (lásd 4.3 és 4.6 szakaszok). Ismételt adagolásakor, idővel fokozódhat a toraszemid okozta diuretikus hatás, különösen a 0,2 mg/kg/nap dózist meghaladó adagolás mellett; ezért megfontolandó az ellenőrzés gyakoriságának növelése.

A toraszemid óvatosan alkalmazandó cukorbetegség esetén. Diabéteszes állatokban javasolt a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni a vércukorszintet. Azon kutyákban, melyekben az elektrolit- és/vagy a vízháztartás zavara már fennáll, a toraszemid kezelés megkezdése előtt rendezni kell ezt az állapotot.

Mivel a toraszemid növeli a szomjúságot, a kutyák számára biztosítani kell a friss ivóvíz szabad elérhetőségét.

Étvágytalanság és/vagy hányás és/vagy letargia esetén, valamint kezelés-módosításkor ellenőrizni kell a veseműködést (a vér karbamid- és kreatinin szintjének, valamint a vizelet fehérje : kreatinin (UPC) arányának mérése).

Az Isemid hatékonyságát egy klinikai kipróbálás során igazolták, amelyben elsővonalbeli terápiás szerként alkalmazták a készítményt. Nem vizsgálták alternatív kacs-diuretikumról erre az állatgyógyászati készítményre történő áttérés/kezelésváltás esetét, ilyen változtatás csak a kezelő állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően valósítható meg.

Nem vizsgálták a készítmény ártalmatlanságát és hatékonyságát 2,5 kg-nál kisebb testtömegű kutyákban. Ezekben az állatokban csak a kezelő állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően használható.

A tabletták ízesítettek.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

Lenyelése esetén ez az állatgyógyászati készítmény fokozott vizeletürítést, szomjúságot és/vagy gyomor-bélrendszeri zavarokat és/vagy alacsony vérnyomást és/vagy dehidrációt okozhat. A részben felhasznált tabletták megmaradt részét vissza kell tenni a buboréksomagolásba és azt követően a készítmény kartondobozába, ezzel is segítve a gyermekek hozzáféréseinek megakadályozását. Véletlen, különösen gyermekek általi lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ez az állatgyógyászati készítmény túlérzékenységi (allergiás) reakciókat okozhat a toraszemidre érzékeny személyekben. A toraszemid, a szulfonamidok vagy a készítmény bármely segédanyaga iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést. Ha allergiás tünetek jelentkeznek, orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény csomagolását.

Használat után kezét kell mosni.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Klinikai kipróbálás során nagyon gyakran figyeltek meg veseelégtelenséget, a veseműködést jelző vérparaméterek megemelkedését, hemokoncentrációt, és az elektrolitok (klorid, nátrium, kálium, foszfor, magnézium, kalcium) szintjeinek eltéréseit.

Gyakran az alábbi klinikai tünetek voltak megfigyelhetők: időszakos gasztrointesztinális tünetek, mint például hányás vagy hasmenés, dehidráció, poliuria, polidipszia, vizelet-inkontinencia, anorexia, testtömegvesztés, letargia.

A javasolt adagolással egészséges kutyákon lefolytatott preklinikai vizsgálatokban további, a toraszemid farmakológiai aktivitásának megfelelő hatások voltak megfigyelhetők, így a

szájnyálkahártya szárazsága, a vércukor- és aldosteron szérumkoncentráció értékek reverzibilis emelkedése, a vizelet-fajsúly csökkenése és a vizelet pH növekedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény bizonyított főtotoxikus hatással rendelkezik a maternotoxikus adagok mellett.

Mivel az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt a célállatfajban, alkalmazása nem javasolt vemhesség és laktáció idején valamint tenyészállatoknál.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kacsiuretikumok és NSAID-ok egyidejű alkalmazása csökkent nátriuretikus választ eredményezhet.

Együttes alkalmazása NSAID-okkal, aminoglikozidokkal vagy cefalosporinokkal megnövelheti a gyógyszerkészítmények nefrotoxikus és/vagy ototoxikus hatásainak kockázatát.

A toraszemid gátolhatja a szájon át szedhető hipoglikémiás gyógyszerek hatását.

A toraszemid növelheti a szulfonamidokkal szembeni allergia kockázatát.

Kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazásakor a káliumvesztést okozó hatások felerősödhetnek.

Amfotericin B-vel történt együttes alkalmazás eseteiben a nefrotoxicitás lehetőségének növekedése és az elektrolit-háztartás egyensúly eltolódásának fokozódása figyelhető meg.

A toraszemid és digoxin együttes alkalmazását követően nem tapasztaltak gyógyszerkölsönhatást; mindazonáltal, a hipokalémia fokozhatja a digoxin-indukált aritmiákat.

A toraszemid csökkenti a szalicilátok vesén keresztül történő kiválasztását, ami a toxicitás emelt kockázatához vezet.

Óvatosan kell eljárni a toraszemid és egyéb, a plazmafehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor. Mivel a fehérjékhez való kötődés elősegíti a toraszemid vesén keresztüli kiválasztását, a vízhajtóval szemben tapasztalt rezisztencia hátterében az is állhat, hogy a fehérjékhez való kötődése csökken, mert egy másik gyógyszer leszorítja a toraszemidet a fehérjéről.

A toraszemid együttes alkalmazása egyéb, a citokróm P450 enzimrendszerhez tartozó 3A4 izoenzim által metabolizált anyagokkal (például: enalapril, buprenorfín, doxiciklin, ciklosporin) és a 2E1 izoenzim által metabolizált anyagokkal (izoflurán, szevoflurán, teofillin) csökkentheti a gyógyszerek clearance-ét a szisztémás keringésből.

Fokozódhat a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, különösen az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók hatása, ha azokat toraszemiddel együtt alkalmazzák.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szájon át alkalmazás.

Az ajánlott kezdő/fenntartó adag naponta egyszer 0,13 – 0,25 mg toraszemid/ttkg/nap.

Közepes vagy súlyos tüdőödéma esetén, amennyiben szükséges, ez az adag napi egyszeri és legfeljebb 0,4 mg toraszemid/ttkg/nap adagolásig emelhető fel.

A 0,26 mg/ttkg vagy ennél magasabb adagokat legfeljebb öt napon át szabad alkalmazni. Ezt követően a kezelést a fenntartó adaggal kell folytatni, és a kutyát néhány napon belül meg kell vizsgáltatni az állatorvossal.

Az alábbi táblázat mutatja az adagolás beállításának sémáját az ajánlott dózistartományban (0,13 – 0,4 mg/ttkg/nap):

Kutya testtömege (kg)	Isemid tabletták száma és hatáserőssége	
	Bevezető/Fenntartó adag (0,13 – 0,25 mg/ttkg/nap)	Megemelt (ideiglenes) adag (0,26 – 0,40 mg/ttkg/nap)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1½
> 6 - 8	1 - 1½	2 - 2½
> 8 - 11,5	1½ - 2	2½ - 3
	2 mg	
> 11,5 - 15	1 - 1½	2
> 15 - 23	1½ - 2	2½ - 3
	4 mg	
> 23 - 30	1 - 1½	2
> 30 - 40	1½ - 2	2½ - 3
> 40 - 60	2 - 2½	3 - 4

Az adag beállításánál a beteg megfelelő közérzetének elérése mellett a veseműködést és az elektrolit státuszt is szem előtt kell tartani. Amint megszűnnek a pangásos szívelégtelenség tünetei és az állat állapota stabil, a kezelést a legalacsonyabb hatásos adaggal kell folytatni, amennyiben a készítménnyel végzett hosszú távú diuretikus terápiára van szükség.

Ha a kutya nem fogyasztja el önként, a tablettát beadható eledelbe keverve vagy közvetlenül az állat szájába helyezve.

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Egészséges kutyákban – a maximális (megemelt) adag 3- és 5-szörösének öt napon át tartó alkalmazását, valamint ennek folytatásaként a fenntartásra javasolt legmagasabb terápiás adag 3- és 5-szörösének 177 napon át tartó adagolását követően – a vesékben hisztopatológiai elváltozásokat (intersticiális gyulladást, a vesetubulusok kítágulását és szubkapszuláris cisztákat) jegyeztek le, azon hatásokon felül, amiket a javasolt adag alkalmazása után tapasztaltak (lásd 4.6 szakasz). A vese-léziók még 28 nappal a kezelést követően is fennálltak. A léziók mikroszkópikus jellemzői egy már folyamatban levő helyreállítási folyamatot sugallnak. Ezek az elváltozások leginkább a farmakodinámiai hatás (diurézis) eredményeként foghatók fel, és nem társult hozzájuk bizonyított glomeruloszklerózis vagy intersticiális fibrózis.

A mellékvesékben – feltehetően a magas aldosteron termeléshez kapcsolódó enyhe-közepes mértékű reaktív hipertrófiát/hiperpláziát is magában foglaló –átmeneti dózis-válasz elváltozásokat figyeltek meg azokban a kutyákban, amelyeket akár a javasolt legmagasabb terápiás adag ötszörösével kezeltek. Megfigyelték az albumin szérumkoncentráció emelkedését. Néhány állatban klinikai tünetek nélkül jelentkező EKG eltéréseket (magnövekedett P hullám és/vagy QT intervallum) figyeltek meg a javasolt legmagasabb adag ötszörösének alkalmazását követően. A plazmaelektrolit-értékek változásainak oki szerepe nem zárható ki.

Egészséges kutyákban a javasolt legmagasabb terápiás adag 3- és 5-szörösének alkalmazását követően az étvágy csökkenését figyelték meg, ami néhány esetben testtömegvesztéshez vezetett.

Túlادagolás esetén a kezelő állatorvos irányítása szerint történhet a kezelés, a tapasztalt tünetek alapján.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Nem értelmezhető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: Szív- és érrendszer, csúcshatású kacsdiuretikumok, egyszerű szulfonamidok
Állatgyógyászati ATC kód: QC03CA04

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A toraszemid a kacsdiuretikumok piridin-3-szulfonilurea csoportjába, más néven a csúcshatású diuretikumok csoportjába tartozik. Kémiai szerkezetét tekintve a toraszemid a kacsdiuretikumok (mint a furoszemid) és a Cl⁻-csatorna blokkolók között helyezkedik el.

A toraszemid fő hatáshelye a Henle-kacs vastag felszálló ága, ahol kölcsönhatásba lép a luminális membránon (vizelet oldalon) elhelyezkedő Na⁺-K⁺-2Cl⁻ kotranszporterrel és meggátolja a nátrium és klorid ionok aktív reabszorpcióját.

Ez okból, a toraszemid diuretikus aktivitása jobban összhangban áll a toraszemid vizeletbe történő kiválasztásának mértékével, mint a toraszemid vérkoncentrációjával.

Mivel a Henle-kacs felszálló ága nem víz-áteresztő, a Na⁺ és Cl⁻ ionok lumenből az intersticiális térbe való átjutásának gátlása növeli az ionok koncentrációját a lumenben, és a velőállomány intersticiumában hipertóniát okoz. Következésképpen, gátolt a víz-reabszorpció a gyűjtőcsatornákból és a luminális oldalon megnő a vízmennyiség.

A toraszemid adagfüggő módon, szignifikánsan megnöveli a vizelettermelődést, és a nátrium- és a kálium sók kiválasztását a vizeleten keresztül.

A toraszemid erősebb és hosszabb ideig tartó diuretikus hatással rendelkezik, mint a furoszemid.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Kutyáknál a 0,2 mg toraszemid/ttkg-os egyszeri intravénás adag beadása után az átlagos teljes test clearance 22,1 ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat 166 ml/kg és az átlagos terminális felezési idő pedig 6 óra volt. A 0,2 mg toraszemid/ttkg-os egyszeri orális adag beadása után az abszolút biohasznosulás körülbelül 99%-nak felelt meg a plazma koncentráció-idő adatok alapján, és 93%-nak felelt meg a vizelet koncentráció-idő adatok alapján.

Az etetés jelentősen, 37%-kal növelte a toraszemid AUC_{0-∞} értékét, és kismértékben megnyújtotta a T_{max}-ot, de a C_{max}-érték megközelítőleg azonos volt éheztetéses és etetéses körülmények között (2015 µg/l versus 2221 µg/l). Továbbá a toraszemidnek megközelítőleg azonos diuretikus hatása van éheztetéses és etetéses körülmények között. Ebből következően, a készítmény beadható az eledellel vagy a nélkül.

Kutyákban a plazmafehérjékhez való kötődés mértéke nagyobb, mint 98%.

Az adag nagy része (körülbelül 60%) változatlan formájában a vizelettel ürül. A vizeletbe kiválasztott toraszemid hányad megközelítőleg azonos éheztetéses vagy etetéses körülmények között (61% versus 59%).

A vizeletben két metabolitot (egy dealkilált és egy hidroxilált metabolitot) határoztak meg. Az anyavegyület a máj citokróm P450 enzimrendszerébe tartozó 3A4, 2E1 és kisebb mértékben a 2C9 izoenzimek által metabolizálódik.

Nem tapasztaltak toraszemid akkumulációt a toraszemid naponként ismételt, tíz napon át tartó adagolását követően, függetlenül az alkalmazott adagtól (0,1 - 0,4 mg/ttkg), azzal együtt sem, hogy egy enyhe dózis arányosság megfigyelhető volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Cellulóz, mikrokristályos
Povidone (K30)
Porított sertésmáj ízanyag
Kompresszáható cukor
Kroszpovidon (B típusú)
Magnézium-sztearát

6.2 Főbb inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.
A megmaradt tablettá-részeket a buborékcsomagolásban kell tartani és a következő alkalmazásnál felhasználni.
Véletlen lenyelés elkerülése érdekében az állatok elől gondosan el kell zárni a tablettákat.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

Alumíniumfóliával hőforrasztott poliamid/alumínium/PVC buborékcsomagolás (egy buborékcsomagolás 10 tablettát tartalmaz), kartondobozban.

Valamennyi hatáserősség elérhető az alábbi kiszerelési egységekben:
Dobozonként 30 vagy 90 tablettá.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/18/232/001 – 006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019/01/09

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>).

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
TILALMAK**

Nem értelmezhető.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI**
- C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (*MRL*) MEGÁLLAPÍTÁSA**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Franciaország

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverné
Franciaország

Az érintett gyártási tétel felszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a készítmény dobozába helyezett nyomtatott használati utasításnak tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYNEK A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEI ÉS KORLÁTOZÁSAI

Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

C. A MAXIMÁLIS MARADÉKANYAG HATÁRÉRTÉKEK (MRL) MEGÁLLAPÍTÁSA

Nem értelmezhető.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (30 TABLETTA)

KARTONDOBOZ (90 TABLETTA)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Isemid 1 mg rágótabletta kutyáknak (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg rágótabletta kutyáknak (>11,5-23 kg)

Isemid 4 mg rágótabletta kutyáknak (>23-60 kg)

toraszemid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Egy rágótabletta tartalmaz:

1 mg toraszemid

2 mg toraszemid

4 mg toraszemid

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

30 rágótabletta

90 rágótabletta

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Kutya

6. JAVALLAT(OK)

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

Szájon át alkalmazásra.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP {hónap/év}

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A megmaradt tablettarészeket a buboréksomagolásban kell tartani és a következő alkalmazásnál felhasználni.

Állatok elől gondosan el kell zárni.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/18/232/001 (30 tablettá 1 mg)

EU/2/18/232/002 (90 tablettá 1 mg)

EU/2/18/232/003 (30 tablettá 2 mg)

EU/2/18/232/004 (90 tablettá 2 mg)

EU/2/18/232/005 (30 tablettá 4 mg)

EU/2/18/232/006 (90 tablettá 4 mg)

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Isemid 1 mg rágótabletta

Isemid 2 mg rágótabletta

Isemid 4 mg rágótabletta

toraszemid



2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE



3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

Isemid 1 mg rágótabletta kutyáknak (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg rágótabletta kutyáknak (>11,5-23 kg)

Isemid 4 mg rágótabletta kutyáknak (>23-60 kg)

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Franciaország

vagy

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverné
Franciaország

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Isemid 1 mg rágótabletta kutyáknak (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg rágótabletta kutyáknak (>11,5-23 kg)

Isemid 4 mg rágótabletta kutyáknak (>23-60 kg)

toraszemid

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Egy rágótabletta tartalmaz:

Hatóanyag:

Isemid 1 mg 1 mg toraszemid

Isemid 2 mg 2 mg toraszemid

Isemid 4 mg 4 mg toraszemid

Barna színű, hosszúkás, rágható és felezhető tabletták.

4. JAVALLAT(OK)

Kutyák pangásos szívelégtelenségével összefüggő klinikai tünetek kezelésére, beleértve a tüdőödéma kezelését.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható veseelégtelenség esetén.

Nem alkalmazható dehidráció, hipovolémia vagy alacsony vérnyomás esetén.

Nem alkalmazható egyidejűleg más kacs-diuretikumokkal.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Klinikai kipróbálás során nagyon gyakran figyeltek meg veseelégtelenséget, a veseműködést jelző vérparaméterek megemelkedését, hemokoncentrációt, és az elektrolitok (klorid, nátrium, kálium, foszfor, magnézium, kalcium) szintjeinek eltéréseit.

Gyakran az alábbi klinikai tünetek voltak megfigyelhetők: időszakos gasztrointesztinális tünetek, mint például hányás vagy hasmenés, dehidráció, poliuria, polidipszia, vizelet-inkontinencia, anorexia, testtömegvesztés, letargia.

A javasolt adagolással egészséges kutyákon lefolytatott preklinikai vizsgálatokban további, a toraszemid farmakológiai aktivitásának megfelelő hatások voltak megfigyelhetők, így a szájnyálkahártya szárazsága, a vércukor- és aldosteron szérumkoncentráció értékek reverzibilis emelkedése, a vizelet-fajsúly csökkenése és a vizelet pH növekedése.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJ(OK)

Kutya

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Szájon át való alkalmazásra.

Az ajánlott kezdő/fenntartó adag naponta egyszer 0,13 – 0,25 mg toraszemid/ttkg/nap.

Közepes vagy súlyos tüdőödéma esetén, amennyiben szükséges, ez az adag napi egyszeri és legfeljebb 0,4 mg toraszemid/ttkg/nap adagolásig emelhető fel.

A 0,26 mg/ttkg vagy ennél magasabb adagokat legfeljebb öt napon át szabad alkalmazni. Ezt követően a kezelést a fenntartó adaggal kell folytatni, és a kutyát néhány napon belül meg kell vizsgáltatni az állatorvossal.

Az alábbi táblázat mutatja az adagolás beállításának sémáját az ajánlott dózistartományban (0,13 – 0,4 mg/ttkg/nap):

Kutya testtömege (kg)	Isemid tabletták száma és hatáserőssége	
	Bevezető/Fenntartó adag (0,13 – 0,25 mg/ttkg/nap)	Megemelt (ideiglenes) adag (0,26 – 0,40 mg/ttkg/nap)
	1 mg	
2,5 - 4	½	1
> 4 - 6	1	1½
> 6 - 8	1 - 1½	2 - 2½
> 8 - 11,5	1½ - 2	2½ - 3
	2 mg	
> 11,5 - 15	1 - 1½	2
> 15 - 23	1½ - 2	2½ - 3
	4 mg	
> 23 - 30	1 - 1½	2
> 30 - 40	1½ - 2	2½ - 3
> 40 - 60	2 - 2½	3 - 4

Az adag beállításánál a beteg megfelelő közérzetének elérése mellett a veseműködést és az elektrolit státuszt is szem előtt kell tartani. Amint megszűnnek a pangásos szívelégtelenség tünetei és az állat állapota stabil, a kezelést a legalacsonyabb hatásos adaggal kell folytatni, amennyiben a készítménnyel végzett hosszú távú diuretikus terápiára van szükség.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Ha a kutya nem fogyasztja el önként, a tablettát beadható eledelbe keverve vagy közvetlenül az állat szájába helyezve.

10. ÉLELMÉZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Nem értelmezhető.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolást nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a dobozon és a buboréksomagoláson az 'EXP' után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A megmaradt tablettarészeket a buboréksomagolásban kell tartani és a következő alkalmazásnál felhasználni.

Véletlen lenyelés elkerülése érdekében az állatok elől gondosan el kell zárni a tablettákat.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A bevezető/fenntartó adag átmenetileg megnövelhető a tüdőödéma súlyosbodásakor, például az alveoláris-ödéma kialakulásakor (lásd 'Adagolás, alkalmazási mód(ok) célállat fajonként' szakasz).

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

Sürgősségi kezelést igénylő, akut tüdőödéma jeleit mutató kutyáknál először az injekciós gyógyszerek alkalmazását kell megfontolni, az orális diuretikus terápia megkezdése előtt.

A kezelés előtt és a kezelés alatt nagyon szabályos időközönként ellenőrizni kell a vesefunkciót (a vér karbamid- és kreatinin szintjének, valamint a vizelet fehérje : kreatinin (UPC) arányának mérése), a hidratáltsági állapotot és a szérum elektrolitszintjeit, a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően (lásd 'Ellenjavallatok' és 'Mellékhatások' szakaszok). Ismételt adagolásakor, idővel fokozódhat a toraszemid okozta diuretikus hatás, különösen a 0,2 mg/kg/nap dózist meghaladó adagolás mellett; ezért megfontolandó az ellenőrzés gyakoriságának növelése.

A toraszemid óvatosan alkalmazandó cukorbetegség esetén. Diabéteszes állatokban javasolt a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni a vércukorszintet. Azon kutyákban, melyekben az elektrolit- és/vagy a vízháztartás zavara már fennáll, a toraszemid kezelés megkezdése előtt rendezni kell ezt az állapotot.

Mivel a toraszemid növeli a szomjúságot, a kutyák számára biztosítani kell a friss ivóvíz szabad elérhetőségét.

Étvágytalanság és/vagy hányás és/vagy letargia esetén, valamint kezelés-módosításkor ellenőrizni kell a veseműködést (a vér karbamid- és kreatinin szintjének, valamint a vizelet fehérje : kreatinin (UPC) arányának mérése).

Az Isemid hatékonyságát egy klinikai kipróbálás során igazolták, amelyben elsővonalbeli terápiás szerként alkalmazták a készítményt. Nem vizsgálták alternatív kacs-diuretikumról erre az állatgyógyászati készítményre történő áttérés/kezelésváltás esetét, ilyen változtatás csak a kezelő állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően valósítható meg.

Nem vizsgálták a készítmény ártalmatlanságát és hatékonyságát 2,5 kg-nál kisebb testtömegű kutyákban. Ezekben az állatokban csak a kezelő állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően használható.

A tabletták ízesítettek.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

Lenyelése esetén ez az állatgyógyászati készítmény fokozott vizeletürítést, szomjúságot és/vagy gyomor-bélrendszeri zavarokat és/vagy alacsony vérnyomást és/vagy dehidrációt okozhat. A részben felhasznált tabletták megmaradt részét vissza kell tenni a buborékcsoomagolásba és azt követően a készítmény kartondobozába, ezzel is segítve a gyermekek hozzáféréseinek megakadályozását. Véletlen, különösen gyermekek általi lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ez az állatgyógyászati készítmény túlérzékenységi (allergiás) reakciókat okozhat a toraszemidre érzékeny személyekben. A toraszemid, a szulfonamidok vagy a készítmény bármely segédanyaga iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést. Ha allergiás tünetek jelentkeznek, orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény csomagolását. Használat után kezdet kell mosni.

Vemhesség és laktáció:

Patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény bizonyított főtotoxikus hatással rendelkezik a maternotoxikus adagok mellett.

Mivel az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt a célállatfajban, alkalmazása nem javasolt vemhesség és laktáció idején valamint tenyészállatoknál.

Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók:

Kacsdiuretikumok és NSAID-ok egyidejű alkalmazása csökkent nátriuretikus választ eredményezhet.

Együttes alkalmazása NSAID-okkal, aminoglikozidokkal vagy cefalosporinokkal megnövelheti a gyógyszerkészítmények nefrotoxikus és/vagy ototoxikus hatásainak kockázatát.

A toraszemid gátolhatja a szájon át szedhető hipoglikémiás gyógyszerek hatását.

A toraszemid növelheti a szulfonamidokkal szembeni allergia kockázatát.

Kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazásakor a káliumvesztést okozó hatások felerősödhetnek.

Amfotericin B-vel történt együttes alkalmazás eseteiben a nefrotoxicitás lehetőségének növekedése és az elektrolit-háztartás egyensúly eltolódásának fokozódása figyelhető meg.

A toraszemid és digoxin együttes alkalmazását követően nem tapasztaltak gyógyszerkölcsonhatást; mindazonáltal, a hipokalémia fokozhatja a digoxin-indukált aritmiákat.

A toraszemid csökkenti a szalicilátok vesén keresztül történő kiválasztását, ami a toxicitás emelt kockázatához vezet.

Óvatosan kell eljárni a toraszemid és egyéb, a plazmafehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor. Mivel a fehérjékhez való kötődés elősegíti a toraszemid vesén keresztüli kiválasztását, a vízhajtóval szemben tapasztalt rezisztencia hátterében az is állhat, hogy a fehérjékhez való kötődése csökken, mert egy másik gyógyszer leszorítja a toraszemidet a fehérjéről.

A toraszemid együttes alkalmazása egyéb, a citokróm P450 enzimrendszerhez tartozó 3A4 izoenzim által metabolizált anyagokkal (például: enalapril, buprenorfin, doxiciklin, ciklosporin) és a 2E1 izoenzim által metabolizált anyagokkal (izoflurán, szevoflurán, teofillin) csökkentheti a gyógyszerek clearance-ét a szisztémás keringésből.

Fokozódhat a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, különösen az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók hatása, ha azokat toraszemiddel együtt alkalmazzák.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Egészséges kutyákban – a maximális (megemelt) adag 3- és 5-szörösének öt napon át tartó alkalmazását, valamint ennek folytatásaként a fenntartásra javasolt legmagasabb terápiás adag 3- és 5-szörösének 177 napon át tartó adagolását követően – a vesékben hisztopatológiai elváltozásokat (intersticiális gyulladást, a vesetubulusok kitágulását és szubkapszuláris cisztákat) jegyeztek le, azon hatásokon felül, amiket a javasolt adag alkalmazása után tapasztaltak (lásd 4.6 szakasz). A vese-léziók még 28 nappal a kezelést követően is fennálltak. A léziók mikroszkópikus jellemzői egy már folyamatban levő helyreállítási folyamatot sugallnak. Ezek az elváltozások leginkább a farmakodinámiás hatás (diurézis) eredményeként foghatók fel, és nem társult hozzájuk bizonyított glomeruloszklerózis vagy intersticiális fibrózis.

A mellékvesékben – feltehetően a magas aldoszteron termeléshez kapcsolódó enyhe-közepes mértékű reaktív hipertrófiát/hiperpláziát is magában foglaló –átmeneti dózis-válasz elváltozásokat figyeltek meg azokban a kutyákban, amelyeket akár a javasolt legmagasabb terápiás adag ötszörösével kezeltek. Megfigyelték az albumin szérumkoncentráció emelkedését. Néhány állatban klinikai tünetek nélkül jelentkező EKG eltéréseket (megnövekedett P hullám és/vagy QT intervallum) figyeltek meg a javasolt legmagasabb adag ötszörösének alkalmazását követően. A plazmaelektrolit-értékek változásainak oki szerepe nem zárható ki.

Egészséges kutyákban a javasolt legmagasabb terápiás adag 3- és 5-szörösének alkalmazását követően az étvágy csökkenését figyelték meg, ami néhány esetben testtömegvesztéshez vezetett.

Túladagolás esetén a kezelő állatorvos irányítása szerint történhet a kezelés, a tapasztalt tünetek alapján.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ található az Európai Gyógyszerügynökség honlapján <http://www.ema.europa.eu/>.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Kiszerezési egységek

Minden egyes buborékcsomagolás 10 tablettát tartalmaz, kartondobozba csomagolva. Valamennyi hatáserősség elérhető kiszerezési egysége: Dobozonként 30 vagy 90 tablettá. Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

Farmakodinámiás tulajdonságok

A toraszemid a kacsdiuretikumok piridin-3-szulfonilurea csoportjába, más néven a csúcshatású diuretikumok csoportjába tartozik. Kémiai szerkezetét tekintve a toraszemid a kacsdiuretikumok (mint a furoszemid) és a Cl⁻-csatorna blokkolók között helyezkedik el.

A toraszemid fő hatáshelye a Henle-kacs vastag felszálló ága, ahol kölcsönhatásba lép a luminális membránon (vizelet oldalon) elhelyezkedő Na⁺-K⁺-2Cl⁻ kotranszporterrel és meggátolja a nátrium és klorid ionok aktív reabszorpcióját.

Ez okból, a toraszemid diuretikus aktivitása jobban összhangban áll a toraszemid vizeletbe történő kiválasztásának mértékével, mint a toraszemid vérkoncentrációjával.

Mivel a Henle-kacs felszálló ága nem víz-áteresztő, a Na⁺ és Cl⁻ ionok lumenből az intersticiális térbe való átjutásának gátlása növeli az ionok koncentrációját a lumenben, és a velőállomány intersticiumban hipertóniát okoz. Következésképpen, gátolt a víz-reabszorpció a gyűjtőcsatornákból és a luminális oldalon megnő a vízmennyiség.

A toraszemid adagfüggő módon, szignifikánsan megnöveli a vizelettermelődést, és a nátrium- és kálium sók kiválasztását a vizeleten keresztül.

A toraszemid erősebb és hosszabb ideig tartó diuretikus hatással rendelkezik, mint a furoszemid.

Farmakokinetikai sajátosságok

Kutyáknál a 0,2 mg toraszemid/ttkg-os egyszeri intravénás adag beadása után az átlagos teljes test clearance 22,1 ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat 166 ml/kg és az átlagos terminális felezési idő pedig 6 óra volt. A 0,2 mg toraszemid/ttkg-os egyszeri orális adag beadása után az abszolút biohasznosulás körülbelül 99%-nak felelt meg a plazma koncentráció-idő adatok alapján, és 93%-nak felelt meg a vizelet koncentráció-idő adatok alapján.

Az etetés jelentősen, 37%-kal növelte a toraszemid AUC_{0-∞} értékét, és kismértékben megnyújtotta a T_{max}-ot, de a C_{max}-érték megközelítőleg azonos volt éheztetéses és etetéses körülmények között (2015 µg/l versus 2221 µg/l). Továbbá a toraszemidnek megközelítőleg azonos diuretikus hatása van éheztetéses és etetéses körülmények között. Ebből következően, a készítmény beadható az eledellel vagy a nélkül.

Kutyákban a plazmafehérjékhez való kötődés mértéke nagyobb, mint 98%.

Az adag nagy része (körülbelül 60%) változatlan formájában a vizelettel ürül. A vizeletbe kiválasztott toraszemid hányad megközelítőleg azonos éheztetéses vagy etetéses körülmények között (61% versus 59%).

A vizeletben két metabolitot (egy dealkilált és egy hidroxilált metabolitot) határoztak meg. Az anyavegyület a máj citokróm P450 enzimrendszerébe tartozó 3A4, 2E1 és kisebb mértékben a 2C9 izoenzimek által metabolizálódik.

Nem tapasztaltak toraszemid akkumulációt a toraszemid naponként ismételt, tíz napon át tartó adagolását követően, függetlenül az alkalmazott adagtól (0,1 - 0,4 mg/ttkg), azzal együtt sem, hogy egy enyhe dózis arányosság megfigyelhető volt.