

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Isemid 1 mg tuggutöflur fyrir hunda (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 23-60 kg)

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tuggutafla inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Isemid 1 mg	1 mg af torasemíði
Isemid 2 mg	2 mg af torasemíði
Isemid 4 mg	4 mg af torasemíði

Hjálparefni:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tuggutafla.

Ílangar, brúnar töflur með deiliskoru. Hægt er að skipta töflunni í tvo jafna hluta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Dýrategundir

Hundar.

4.2 Ábendingar fyrir tilgreindar dýrategundir

Til meðferðar við klínískum einkennum sem tengjast blóðfylluhjartabilun hjá hundum, þ.m.t. lungnabjúg.

4.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum með nýrnabilun.

Gefið ekki dýrum með vökvaskort, of lítið blóðrúmmál eða lágþrýsting.

Gefið ekki samhliða öðrum hávirkni þvagræsilyfjum.

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

4.4 Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Auka má upphafs-/viðhaldsskammt tímabundið ef lungnabjúgur verður alvarlegri, þ.e. lungnablöðrubjúgur (alveolar oedema) (sjá kafla 4.9).

4.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum

Hjá hundum með bráðan lungnabjúg sem krefst neyðarmeðferðar á að íhuga notkun stungulyfja áður en meðferð með þvagræsilyfjum til inntöku er hafin.

Fylgjast á með nýrnastarfsemi (mæla þvagefni og kreatínín í blóði og hlutfall próteins:kreatíníns í þvagi (UPC)), fylgjast á með vökvabúskap og blóðsöltum fyrir meðferð og mjög reglulega meðan á

henni stendur, í samræmi við mat dýralæknis á ávinningi og áhættu (sjá kafla 4.3 og 4.6). Þvagræsisvörðun við torasemíði getur aukist með tímanum við endurtekna skömmtun, einkum við skammta stærri en 0,2 mg/kg/dag; því á að íhuga tíðara eftirlit.

Gæta skal varúðar við notkun torasemíðs hjá dýrum með sykursýki. Ráðlagt er að fylgjast með blóðsykurgildum hjá dýrum með sykursýki fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Hjá hundum með röskun á blóðsöltum og/eða vökva á að leiðrétta slíkt áður en meðferð með torasemíði er hafin.

Þar sem torasemíð eykur þorsta ættu hundar að hafa greiðan aðgang að fersku vatni.

Ef vart verður við lystarleysi og/eða uppköst og/eða slen, eða ef breyta þarf meðferðinni ætti að meta nýrnastarfsemi (mæla þvagefni og kreatínin í blóði og hlutfall próteins:kreatínins í þvagi (UPC)).

Í klínískri vettvangsrannsókn var sýnt fram á verkun Isemid sem fyrstavalsmeðferðar. Ekki hefur verið lagt mat á að skipta öðru hávirkni þvagræsilyfi út fyrir þetta dýrallyf og á eingöngu að gera það á grundvelli mats dýralæknis á ávinningi og áhættu.

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun við notkun dýrallyfsins handa hundum sem vega minna en 2,5 kg. Eingöngu á að nota dýrallyfið handa þeim dýrum að undangengnu mati dýralæknis á ávinningi og áhættu.

Töflurnar eru með bragðefnum.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið

Dýrallyfið getur valdið aukinni þvagmyndun, þorsta og/eða truflunum í meltingarfærum og/eða lágþrýstingi og/eða vökvaskorti ef það er tekið inn. Setja á ónotaða töfluhluta aftur í þynnuumbúðir og öskju til að börn komist ekki í dýrallyfið. Ef dýrallyfið er óvart tekið inn, einkum ef um barn er að ræða, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Dýrallyfið getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru næmir fyrir torasemíði. Einstaklingar með þekkt ofnæmi fyrir torasemíði, sulfonamíðum eða einhverju öðru innihaldsefni dýrallyfsins ættu að forðast snertingu við dýrallyfið. Ef einkenni ofnæmis koma fram skal leita til læknis og hafa meðferðis umbúðir dýrallyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

4.6 Aukaverkanir (tíðni og alvarleiki)

Í klínískri vettvangsrannsókn var mjög algengt að sjá vanstarfsemi nýrna, hækkun nýrnagilda í blóði, blóðstyrkt (haemoconcentration) og breytingar á þéttni blóðsalta (klóríð, natríum, kalíum, fosfór, magnesíum, kalsíum).

Algengt var að sjá eftirtalin klínísk einkenni: tilfallandi einkenni frá meltingarvegi, svo sem uppköst og niðurgang, vökvaskort, ofsamigu (polyuria), ofþorsta (polydipsia), þvagleka, lystarleysi, þyngdartap og slen.

Önnur áhrif sem samrýmast lyfjafræðilegri virkni torasemíðs hafa sést í forklínískum rannsóknum á heilbrigðum hundum sem fengu ráðlagðan skammt, þ.e. þurr slímhúð í munn, afturkræf aukning á þéttni glúkósa og aldósteróns í sermi, minnkuð eðlisþyngd þvags og hækkað pH í þvagi.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

4.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Rannsóknastofutilraunir á rottum og kaninum hafa sýnt eituráhrif á fóstur við skammta sem höfðu eituráhrif á móðurina. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins hjá marktegundinni er ekki ráðlagt að nota dýrallyfið á meðgöngu, við mjólkurgjöf eða hjá eldisdýrum.

4.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða gjöf kröftugra þvagræsilyfja og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja) getur leitt til minnkaðrar natríummigu (natriuretic response).

Notkun samhliða NSAID-lyfjum, aminoróglýkósíðum eða cefalósporínum getur aukið hættu á eituráhrifum þessara lyfja á nýru og/eða eyru.

Torasemíð getur unnið gegn verkun blóðsykurlækkandi lyfja til inntöku.

Torasemíð getur aukið hættu á ofnæmi fyrir sulfonamíðum.

Ef lyfið er gefið samhliða barksterum geta áhrif kalíumtaps aukist.

Ef lyfið er gefið samhliða amfóterísíni B getur hættu á eituráhrifum á nýru aukist og röskun blóðsalta magnast.

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar milliverkanir á lyfjahvörf eftir samhliða gjöf torasemíðs og digoxíns; hins vegar getur blóðkalíumskortur magnað hjartsláttartruflanir af völdum digoxíns.

Torasemíð getur minnkað útskilnað salisýlat-lyfja um nýru og þannig leitt til aukinnar hættu á eituráhrifum.

Gæta skal varúðar þegar torasemíð er gefið samhliða öðrum lyfjum sem bindast plasmapróteinum í miklum mæli. Þar sem próteinbinding torasemíðs örvar útskilnað dýrallyfsins um nýru getur skerðing hennar vegna samkeppni við önnur lyf valdið ónæmi fyrir þvagræsingu (diuretic resistance).

Gjöf torasemíðs samhliða öðrum efnum sem umbrotin eru af cytókróm P450 ensímjölskyldunum 3A4 (t.d. enalapríl, búprenorífín, doxycyklín, cíklósporín) og 2E1 (ísóflúran, sevóflúran, teófyllín) getur dregið úr úthreinsun þeirra úr blóðrásinni.

Áhrif blóðþrýstingslækkandi dýrallyfja, einkum ACE-hemla, geta magnast við notkun samhliða torasemíði.

4.9 Skammtar og íkomuleið

Til inntöku.

Ráðlagður upphafs-/viðhaldsskammtur er 0,13 til 0,25 mg af torasemíði/kg líkamspýngdar/dag, gefið einu sinni á dag.

Ef um er að ræða miðlungi alvarlegan eða alvarlegan lungnabjúg má auka þennan skammt eftir þörfum, allt að hámarksskammti sem er 0,4 mg/kg líkamspýngdar/dag, gefið einu sinni á dag.

Ekki má gefa skammta sem nema 0,26 mg/kg eða meira lengur en að hámarki í 5 daga. Að þeim tíma loknum á að minnka skammtinn í viðhaldsskammt og dýralæknir þarf að skoða hundinn innan nokkurra daga.

Eftirfarandi tafla sýnir breytingar á skömmtum innan ráðlagðs skammtabils, 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Þyngd hunds (kg)	Fjöldi og styrkleiki Isemid taflna sem gefa á	
	Upphafsviðhaldsskammtur (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	Tímabundinn stór skammtur (0,26 til 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 til 4	½	1
> 4 til 6	1	1 + ½
> 6 til 8	Frá 1 til 1 + ½	Frá 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Frá 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Frá 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Frá 2 til 2 + ½	Frá 3 til 4

Breyta á skömmtum til að viðhalda þægindum dýrsins, með tilliti til nýrnastarfsemi og blóðsalta. Eftir að tekist hefur að ná stjórn á einkennum hjartabilunar og ástand dýrsins er orðið stöðugt á að halda meðferð áfram með minnstu skömmtum sem hafa tilætluð áhrif, ef þörf er fyrir langtímaþvagræsimeðferð með þessu dýralyfi.

Ef hundurinn gleypir töfluna ekki af sjálfsdáðum er hægt að gefa hana í mat eða beint í munn.

4.10 Ofskömmun (einkenni, bráðameðferð, móteitur), ef þörf krefur

Eftir að heilbrigðum hundum höfðu verið gefnir skammtar sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum hámarksskammti í 5 daga í röð, sem fylgt var eftir með skömmtum sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti til viðhalds í 177 daga, sáust vefjameinafræðilegar breytingar í nýrum (millivefsbólga, víkkaðar nýrnapiplur og blöðrur undir nýrnaberki (subcapsular cysts)), auk þeirra áhrifa sem sáust eftir gjöf ráðlagðra skammta (sjá kafla 4.6). Nýrnaskemmdir voru enn til staðar 28 dögum eftir lok meðferðar. Smásæ einkenni skemmdanna bentu til þess að viðgerð þeirra stæði yfir. Líklegast er að þessar skemmdir séu afleiðing lyfhrifa dýralyfsins (þvagræsingar), en tengist ekki vísbendingum um gauklahersli (glomerulosclerosis) eða millifrumubandvefsmýndun (interstitial fibrosis). Tímabundnar breytingar á sambandi milli skammtastærðar og svörunar í nýrnahettum, sem fólust í litlum eða miðlungi miklum ofstækkunar/ofvaxtarviðbrögðum, sem líklega tengdust mikilli myndun aldósteróns, sáust hjá hundum sem fengu meðferð með allt að 5 sinnum stærsta ráðlögðum meðferðarskammti. Einnig sást aukning á þéttni albúmíns í sermi. Hjá sumum dýrum sáust breytingar á hjartarafriti án klínískra einkenna (lenging P-bylgju og/eða QT-bils) eftir gjöf skammta sem námu 5 sinnum ráðlögðum hámarksskammti. Ekki er hægt að útiloka orsakasamhengi við breytingar á þéttni blóðsalta í plasma.

Eftir að heilbrigðum hundum höfðu verið gefnir skammtar sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti sást minnkun á matarlyst, sem í sumum tilvikum leiddi til þyngdartaps.

Meðferð við ofskömmun er samkvæmt ákvörðun dýralæknis, að teknu tilliti til einkenna.

4.11 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

Flokkun eftir verkun: Hjarta- og æðakerfi, kröftug þvagræsilyf, sulfonamíð ein sér.
ATCvet flokkur: QC03CA04.

5.1 Lyfhrif

Torasemíð tilheyrir píridín-3-súlfónýlurea flokki hávirkni þvagræsilyfja. Efnafræðileg bygging torasemíðs er á milli byggingar annarra hávirkni þvagræsilyfja (svo sem fúrósemíðs) og byggingar klórgangablokka.

Helsti verkunarstaður torasemíðs er í þykkum uppstreymisarmi (ascending limb) Henle-lykkjunnar, þar sem dýralyfið verkar á $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ samflutningsprótein í frumuhimnuni holmegin (luminal membrane) (sem snýr að þvagini) og blokkar virkt endur uppsog natríums og klóríðs. Þvagræsandi virkni torasemíðs hefur því meiri fylgni við hraða útskilnaðar torasemíðs í þvagi en þéttni þess í blóðinu.

Þar sem uppstreymisarmur Henle-lykkjunnar er ógegndræpur fyrir vatni eykur blokkun á flutningi Na^+ og Cl^- úr hólnu yfir í millifrumurými jónaþéttni í holi lykkjunnar og myndar ofþrýsting í millifrumurými nýrnamergsins (medullary interstitium). Endur uppsog vatns úr safnrásinni er því hindrað og vökvarúmmál í holi lykkjunnar aukið.

Torasemíð veldur verulegri skammtaháðri aukningu á þvagflæði og útskilnaði natríums og kalíums í þvagi. Torasemíð hefur öflugri og meira langverkandi þvagræsandi áhrif en fúrósemíð.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir gjöf staks skammts sem nam 0,2 mg af torasemíði/kg líkamsþyngdar í æð hjá hundum var heildarúthreinsun að meðaltali 22,1 ml/klst./kg, meðaldreifingarrúmmál 166 ml/kg og endanlegur helmingunartími að meðaltali u.þ.b. 6 klukkustundir. Eftir inntöku 0,2 mg af torasemíði/kg líkamsþyngdar er nýting u.þ.b. 99% samkvæmt þéttni í plasma með tíma en 93% samkvæmt þéttni í þvagi með tíma.

Fóðrun jók $\text{AUC}_{0-\infty}$ fyrir torasemíð marktækt um 37% og lengdi t_{max} lítillega, en hámarksþéttni (C_{max}) var nokkurn veginn sú sama við föstu (2.015 $\mu\text{g/l}$) og eftir fóðrun (2.221 $\mu\text{g/l}$). Ennfremur voru þvagræsandi áhrif torasemíðs u.þ.b. þau sömu við föstu og eftir fóðrun. Því má gefa dýralyfið hvort sem er með eða án fæðu.

Binding við prótein í plasma hjá hundum er >98%.

Stór hluti af gefnum skammti (u.þ.b. 60%) er skilinn út í þvagi sem óbreytt lyf. Hlutfall torasemíðs sem skilið er út í þvagi er u.þ.b. það sama hjá dýrum sem hafa fastað og dýrum sem hafa verið fóðruð (61% borið saman við 59%, í þeirri röð).

Tvö umbrotsefni (afalkýleruð og hýdroxýleruð afleiða) hafa greinst í þvagi. Óbreytt lyf er umbrotið af cýtókróm P450 ensím fjölskyldunum 3A4 og 2E1 í lifur og í minna mæli af 2C9.

Engin uppsöfnun torasemíðs sást eftir endurtekna daglega inntöku einu sinni á dag í 10 daga, óháð gefnum skammti (á bilinu 0,1 til 0,4 mg/kg), jafnvel þó vart hafí orðið við lítilsháttar aukningu umfram skammtahlutfallið (supra dose proportionality).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Póvidón (K30)
Bragðefni úr svínalifur
Pressanlegur sykur
Krospóvidón (tegund B)
Magnesíum sterat

6.2 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

Geyma á töfluhluta í þynnum og nota við næstu lyfjagjöf.

Geymið þar sem dýr ná ekki til svo töflurnar verði ekki teknar inn fyrir slysi.

6.5 Gerð og samsetning innri umbúða

Þynnur úr pólýamíði/áli/PVC, hitalímdar við álþynnu (hver þynna inniheldur 10 töflur), pakkað í pappáöskju.

Allir styrkleikar eru fáanlegir í eftirtöldum pakkningastærðum:

Pakkningar með 30 eða 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/2/18/232/001 – 006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09/01/2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>)

TAKMARKANIR Á SÖLU, DREIFINGU OG/EDA NOTKUN

Á ekki við.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frakkland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Dýralyfðið er lyfseðilsskytt.

C. UPPLÝSINGAR UM HÁMARK DÝRALYFJALEIFA

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (30 töflur)

Askja (90 töflur)

1. HEITI DÝRALYFS

Isemid 1 mg tuggutöflur fyrir hunda (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 23-60 kg)

torasemíð

2. VIRK(T) INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

1 mg af torasemíði

2 mg af torasemíði

4 mg af torasemíði

3. LYFJAFORM

Tuggutafla

4. PAKKNINGASTÆRÐ

30 tuggutöflur

90 tuggutöflur

5. DÝRATEGUND(IR)

Hundar

6. ÁBENDING(AR)

7. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

8. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

9. SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF ÞÖRF KREFUR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

10. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {mánuður/ár}

11. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geyma á töfluhluta í þynnum og nota við næstu lyfjagjöf.
Geymið þar sem dýr ná ekki til.

12. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR Á ÓNOTUÐUM LYFJUM EÐA ÚRGANGI, EF VIÐ Á

Förgun: Lesið fylgiseðil.

13. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“ OG SKILYRÐI EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN, EF VIÐ Á

Dýralyf. Lyfseðilsskylt.

14. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

15. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

16. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

17. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI DÝRALYFS

Isemid 1 mg tuggutöflur

Isemid 2 mg tuggutöflur

Isemid 4 mg tuggutöflur

torasemíð



2. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA



3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. VARNAÐARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

B. FYLGISEDILL

FYLGISEDILL:

Isemid 1 mg tuggutöflur fyrir hunda (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 23-60 kg)

1. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA OG ÞESS FRAMLEIÐANDA SEM BER ÁBYRGÐ Á LOKASAMÞYKKT, EF ANNAR

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi sem ber ábyrgð á lokasamþykkt

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frakkland

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

2. HEITI DÝRALYFS

Isemid 1 mg tuggutöflur fyrir hunda (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tuggutöflur fyrir hunda (> 23-60 kg)
torasemíði

3. VIRK(T) INNIHALDSEFNI OG ÖNNUR INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

Virkt innihaldsefni:

Isemid 1 mg	1 mg af torasemíði
Isemid 2 mg	2 mg af torasemíði
Isemid 4 mg	4 mg af torasemíði

Töflurnar eru brúnar, ílangar og tyggjanlegar og hægt er að skipta þeim í tvo jafna hluta.

4. ÁBENDING(AR)

Til meðferðar við klínískum einkennum sem tengjast blóðfylluhjartabilun hjá hundum, þ.m.t. lungnabjúg.

5. FRÁBENDINGAR

Gefið ekki dýrum með nýrnabilun.
Gefið ekki dýrum með vökvaskort, of lítið blóðrúmmál eða lágþrýsting.

Gefið ekki samhliða öðrum hávirkni þvagræsilyfjum.
Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

6. AUKAVERKANIR

Í klínískri vettvangsrannsókn var mjög algengt að sjá vanstarfsemi nýrna, tímabundna hækkun nýrnagilda í blóði, blóðstyrkt (haemoconcentration) og breytingar á þéttni blóðsalta (klóríð, natríum, kalíum, fosfór, magnesíum, kalsíum).

Algengt var að sjá eftirtalin klínísk einkenni: tilfallandi einkenni frá meltingarvegi, svo sem uppköst og niðurgang, vökvaskort, ofsamigu (polyuria), ofþorsta (polydipsia), þvagleka, lystarleysi, þyngdartap og slen.

Önnur áhrif sem samrýmast lyfjafræðilegri virkni torasemíðs hafa sést í forklínískum rannsóknum á heilbrigðum hundum sem fengu ráðlagðan skammt, þ.e. þurr slímhúð í munni, afturkræf aukning á þéttni glúkósa og aldósteróns í sermi, minnkuð eðlisþyngd þvags og hækkað pH í þvagi.

Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

- Mjög algengar (aukaverkanir koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 dýrum sem fá meðferð)
- Algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 100 dýrum sem fá meðferð)
- Sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 1.000 dýrum sem fá meðferð)
- Mjög sjaldgæfar (koma fyrir hjá fleiri en 1 en færri en 10 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð)
- Koma örsjaldan fyrir (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 dýrum sem fá meðferð, þ.m.t. einstök tilvik)

Gerid dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem ekki eru tilgreindar í fylgiseðlinum eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif.

7. DÝRATEGUND(IR)

Hundar.

8. SKAMMTAR FYRIR HVERJA DÝRATEGUND, ÍKOMULEIÐ(IR) OG AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til inntöku.

Ráðlagður upphafs-/viðhaldsskammtur er 0,13 til 0,25 mg af torasemíði/kg líkamspýngdar/dag, gefið einu sinni á dag.

Ef um er að ræða miðlungi alvarlegan eða alvarlegan lungnabjúg má auka þennan skammt eftir þörfum, allt að hámarksskammti sem er 0,4 mg/kg líkamspýngdar/dag, gefið einu sinni á dag.

Ekki má gefa skammta sem nema 0,26 mg/kg eða meira lengur en að hámarki í 5 daga. Að þeim tíma loknum á að minnka skammtinn í viðhaldsskammt og dýralæknir þarf að skoða hundinn innan nokkurra daga.

Eftirfarandi tafla sýnir breytingar á skömmtum innan ráðlagðs skammtabils, 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Þyngd hunds (kg)	Fjöldi og styrkleiki Isemid taflna sem gefa á	
	Upphafsviðhaldsskammtur (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	Tímabundinn stór skammtur (0,26 til 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 til 4	½	1
> 4 til 6	1	1 + ½
> 6 til 8	Frá 1 til 1 + ½	Frá 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Frá 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Frá 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Frá 1 + ½ til 2	Frá 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Frá 2 til 2 + ½	Frá 3 til 4

Breyta á skömmtum til að viðhalda þægindum dýrsins, með tilliti til nýrnastarfsemi og blóðsalta. Eftir að tekist hefur að ná stjórn á einkennum hjartabilunar og ástand dýrsins er orðið stöðugt á að halda meðferð áfram með minnstu skömmtum sem hafa tilætluð áhrif, ef þörf er fyrir langtímaþvagræsimeðferð með þessu dýralyfi.

9. LEIÐBEININGAR UM RÉTTA LYFJAGJÖF

Ef hundurinn gleypir töfluna ekki af sjálfsdáðum er hægt að gefa hana í mat eða beint í munn.

10. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Á ekki við.

11. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VIÐ GEYMSLU

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

Ekki skal nota dýralyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geyma á töfluhluta í þynnum og nota við næstu lyfjagjöf.

Geymið þar sem dýr ná ekki til svo töflurnar verði ekki teknar inn fyrir slysi.

12. SÉRSTÖK VARNADARORÐ

Sérstök varnaðarorð fyrir hverja dýrategund

Auka má upphafs-/viðhaldsskammt tímabundið ef lungnabjúgur verður alvarlegri, þ.e. lungnablöðrubjúgur (alveolar oedema) (sjá kaflann „Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleið(ir) og aðferð við lyfjagjöf“).

Sérstakar varúðarreglur við notkun hjá dýrum:

Hjá hundum með bráðan lungnabjúg sem krefst neyðarmeðferðar á að íhuga notkun stungulyfja áður en meðferð með þvagræsilyfjum til inntöku er hafin.

Fylgjast á með nýrnastarfsemi (mæla þvagefni og kreatínín í blóði og hlutfall próteins:kreatíníns í þvagi (UPC)), fylgjast á með vökvabúskap og blóðsöltum fyrir meðferð og mjög reglulega meðan á henni stendur, í samræmi við mat dýralæknis á ávinningi og áhættu (sjá kaflana „Frábendingar“ og „Aukaverkanir“). Þvagræsisvörðun við torasemíði getur aukist með tímanum við endurtekna skömmtun, einkum við skammta stærri en 0,2 mg/kg/dag; því á að íhuga tíðara eftirlit.

Gæta skal varúðar við notkun torasemíðs hjá dýrum með sykursýki. Ráðlagt er að fylgjast með blóðsykurgildum hjá dýrum með sykursýki fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Hjá hundum með röskun á blóðsöltum og/eða vökva á að leiðrétta slíkt áður en meðferð með torasemíði er hafin.

Þar sem torasemíð eykur þorsta ættu hundar að hafa greiðan aðgang að fersku vatni. Ef vart verður við lystarleysi og/eða uppköst og/eða slen, eða ef breyta þarf meðferðinni ætti að meta nýrnastarfsemi (mæla þvagefni og kreatínín í blóði og hlutfall próteins:kreatíníns í þvagi (UPC)).

Í klínískri vettvangsrannsókn var sýnt fram á verkun Isemid sem fyrstavalsmeðferðar. Ekki hefur verið lagt mat á að skipta öðru hávirkni þvagræsilyfi út fyrir þetta dýrallyf og á eingöngu að gera það á grundvelli mats dýralæknis á ávinningi og áhættu.

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun við notkun dýrallyfsins handa hundum sem vega minna en 2,5 kg. Eingöngu á að nota dýrallyfið handa þeim dýrum að undangengnu mati dýralæknis á ávinningi og áhættu.

Töflurnar eru með bragðefnum.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Dýrallyfið getur valdið aukinni þvagmyndun, þorsta og/eða truflunum í meltingarfærum og/eða lágþrýstingi og/eða vökvaskorti ef það er tekið inn. Setja á ónotaða töfluhluta aftur í þynnuumbúðir og öskju til að börn komist ekki í dýrallyfið. Ef dýrallyfið er óvart tekið inn, einkum ef um barn er að ræða, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Dýrallyfið getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru næmir fyrir torasemíði. Einstaklingar með þekkt ofnæmi fyrir torasemíði, sulfonamíðum eða einhverju öðru innihaldsefni dýrallyfsins ættu að forðast snertingu við dýrallyfið. Ef einkenni ofnæmis koma fram skal leita til læknis og hafa meðferðis umbúðir dýrallyfsins. Þvoiid hendur eftir notkun.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Rannsóknastofutilraunir á rottum og kaninum hafa sýnt eituráhrif á fóstur við skammta sem höfðu eituráhrif á móðurina. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins hjá marktegundinni er ekki ráðlagt að nota dýrallyfið á meðgöngu, við mjólkurgjöf eða hjá eldisdýrum.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Samhliða gjöf kröftugra þvagræsilyfja og bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID-lyfja) getur leitt til minnkaðrar natríummigu (natriuretic response).

Notkun samhliða NSAID-lyfjum, aínóglýkósíðum eða cefalósporínum getur aukið hættu á eituráhrifum þessara lyfja á nýru og/eða eyru.

Torasemíð getur unnið gegn verkun blóðsykurlækkandi lyfja til inntöku.

Torasemíð getur aukið hættu á ofnæmi fyrir sulfonamíðum.

Ef lyfið er gefið samhliða barksterum geta áhrif kalíumtaps aukist.

Ef lyfið er gefið samhliða amfóterisíni B getur hættu á eituráhrifum á nýru aukist og röskun blóðsalta magnast.

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar milliverkanir á lyfjahvörf eftir samhliða gjöf torasemíðs og digoxíns; hins vegar getur blóðkalíumskortur magnað hjartsláttartruflanir af völdum digoxíns. Torasemíð getur minnkað útskilnað salísýlat-lyfja um nýru og þannig leitt til aukinnar hættu á eituráhrifum.

Gæta skal varúðar þegar torasemíð er gefið samhliða öðrum lyfjum sem bindast plasmapróteinum í miklum mæli. Þar sem próteinbinding torasemíðs örvar útskilnað dýrallyfsins um nýru getur skerðing hennar vegna samkeppni við önnur lyf valdið ónáemi fyrir þvagræsingu (diuretic resistance).

Gjöf torasemíðs samhliða öðrum efnum sem umbrotin eru af cýtókróm P450 ensím fjölskyldunum 3A4 (t.d. enalapríl, búprenorfín, doxycýklín, síklósporín) og 2E1 (ísóflúran, sevóflúran, teófyllín) getur dregið úr úthreinsun þeirra úr blóðrásinni.

Áhrif blóðþrýstingslækkandi dýrallyfja, einkum ACE-hemla, geta magnast við notkun samhliða torasemíði.

Ofskömmtun (einkenni, bráðameðferð, móteitur):

Eftir að heilbrigðum hundum höfðu verið gefnir skammtar sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum hámarksskammti í 5 daga í röð, sem fylgt var eftir með skömmtum sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti til viðhalds í 177 daga, sáust vefjameinafræðilegar breytingar í nýrum (millivefsbólga, vikkaðar nýrnapiplur og blöðrur undir nýrnaberki (subcapsular cysts)), auk þeirra áhrifa sem sáust eftir gjöf ráðlagðra skammta (sjá kaflann „Aukaverkanir“). Nýrnaskemmdir voru enn til staðar 28 dögum eftir lok meðferðar. Smásæ einkenni skemmdanna bentu til þess að viðgerð þeirra stæði yfir. Líklegast er að þessar skemmdir séu afleiðing lyfhrifa dýrallyfsins (þvagræsingar), en tengist ekki vísbendingum um gauklahersli (glomerulosclerosis) eða millifrumubandvefsmyndun (interstitial fibrosis). Tímabundnar breytingar á sambandi milli skammtastærðar og svörunar í nýrnahettum, sem fólust í litlum eða miðlungi miklum ofstækkunar/ofvaxtarviðbrögðum, sem líklega tengdust mikilli myndun aldósteróns, sáust hjá hundum sem fengu meðferð með allt að 5 sinnum stærsta ráðlögðum meðferðarskammti. Einnig sást aukning á þéttni albúmíns í sermi. Hjá sumum dýrum sáust breytingar á hjartarafriti án klínískra einkenna (lenging P-bylgju og/eða QT-bils) eftir gjöf skammta sem námu 5 sinnum ráðlögðum hámarksskammti. Ekki er hægt að útiloka orsakasamhengi við breytingar á þéttni blóðsalta í plasma. Eftir að heilbrigðum hundum höfðu verið gefnir skammtar sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti sást minnkun á matarlyst, sem í sumum tilvikum leiddi til þyngdartaps.

Meðferð við ofskömmtun er samkvæmt ákvörðun dýralæknis, að teknu tilliti til einkenna.

13. SÉRSTAKAR VARÚÐARREGLUR VEGNA FÖRGUNAR ÓNOTAÐRA LYFJA EÐA ÚRGANGS, EF VIÐ Á

Farga skal ónotuðu dýrallyfi eða úrgangi vegna dýrallyfs í samræmi við gildandi reglur.

14. DAGSETNING SÍÐUSTU SAMÞYKKTAR FYLGISEÐILSINS

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Pakkningastærðir

Hver þynna inniheldur 10 töflur og er þeim pakkað í pappaöskjur. Allir styrkleikar eru fáanlegir í pakkningum með 30 eða 90 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Lyfhrif

Torasemíð tilheyrir pýridín-3-súlfónýlurea flokki kröftugra þvagræsilyfja. Efnafræðileg bygging torasemíðs er á milli byggingar annarra kröftugra þvagræsilyfja (svo sem fúrósemíðs) og byggingar klórgangablokka.

Helsti verkunarstaður torasemíðs er í þykkum uppstreymisarmi (ascending limb) Henle-lykkjunnar, þar sem dýralyfið verkar á $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ samflutningsprótein í frumuhimnunni holmegin (luminal membrane) (sem snýr að þvagini) og blokkar virkt enduruppsog natríums og klóríðs. Þvagræsandi virkni torasemíðs hefur því meiri fylgni við hraða útskilnaðar torasemíðs í þvagi en þéttni þess í blóðinu.

Þar sem uppstreymisarmur Henle-lykkjunnar er ógegnðræpur fyrir vatni eykur blokkun á flutningi Na^+ og Cl^- úr holine yfir í millifrumurými jónaþéttni í holi lykkjunnar og myndar ofþrýsting í millifrumurými nýnamergsins (medullary interstitium). Enduruppsog vatns úr safnrásinni er því hindrað og vökvarúmmál í holi lykkjunnar aukið.

Torasemíð veldur verulegri skammtaháðri aukningu á þvagflæði og útskilnaði natríums og kalíums í þvagi. Torasemíð hefur öflugri og meira langverkandi þvagræsandi áhrif en fúrósemíð.

Lyfjahvörf

Eftir gjöf staks skammts sem nam 0,2 mg af torasemíði/kg líkamsþyngdar í æð hjá hundum var heildarúthreinsun að meðaltali 22,1 ml/klst/kg, meðaldreifingarrúmmál 166 ml/kg og endanlegur helmingunartími að meðaltali u.þ.b. 6 klukkustundir. Eftir inntöku 0,2 mg af torasemíði/kg líkamsþyngdar er nýting u.þ.b. 99% samkvæmt þéttni í plasma með tíma en 93% samkvæmt þéttni í þvagi með tíma.

Fóðrun jók $\text{AUC}_{0-\infty}$ fyrir torasemíð marktækt um 37% og lengdi t_{max} lítillega, en hámarksþéttni (C_{max}) var nokkurn veginn sú sama við föstu (2.015 $\mu\text{g/l}$) og eftir fóðrun (2.221 $\mu\text{g/l}$). Ennfremur voru þvagræsandi áhrif torasemíðs u.þ.b. þau sömu við föstu og eftir fóðrun. Því má gefa dýralyfið hvort sem er með eða án fæðu.

Binding við prótein í plasma hjá hundum er >98%.

Stór hluti af gefnum skammti (u.þ.b. 60%) er skilinn út í þvagi sem óbreytt lyf. Hlutfall torasemíðs sem skilið er út í þvagi er u.þ.b. það sama hjá dýrum sem hafa fastað og dýrum sem hafa étið (61% borið saman við 59%, í þeirri röð).

Tvö umbrotsefni (afalkýleruð og hýdroxýleruð afleiða) hafa greinst í þvagi. Óbreytt lyf er umbrotið af cýtókróm P450 ensím fjölskyldunum 3A4 og 2E1 í lifur, og í minna mæli af 2C9.

Engin uppsöfnun torasemíðs sást eftir endurtekna daglega inntöku einu sinni á dag í 10 daga, óháð gefnum skammti (á bilinu 0,1 til 0,4 mg/kg), jafnvel þó vart hafi orðið við lítilsháttar aukningu á hlutfalli við skammtastærð (supra dose proportionality).