

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Isemid 1 mg purutabletit koiralle (2,5–11,5 kg)
Isemid 2 mg purutabletit koiralle (> 11,5–23 kg)
Isemid 4 mg purutabletit koiralle (> 23–60 kg)

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Isemid 1 mg purutabletit
1 mg torasemidia

Isemid 2 mg purutabletit
2 mg torasemidia

Isemid 4 mg purutabletit
4 mg torasemidia

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni (K30)
Sian maksa-aromi
Suorapuristeinen sokeri
Krospovidoni (tyyppi B)
Magnesiumstearaatti

Ruskea pitkänomainen jakourteinen purutabletti.

Purutabletin voi jakaa puoliksi.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji

Koira.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Koiran kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvien oireiden hoito, mukaan lukien keuhkoödeema.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää, jos koiralla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää, jos koiralla on nestehukka, hypovolemia tai hypotensio.

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden loop-diureettien kanssa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Aloitus- tai ylläpitoannosta voidaan nostaa tilapäisesti, jos keuhkoödeema pahenee, esim. silloin, kun se muuttuu alveolaariseksi ödeemaksi (ks. kohta 3.9).

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Injisoitavien eläinlääkkeiden käyttöä ennen oraalisen diureettihoidon aloitusta tulisi harkita, jos koiralla on akuutti keuhkoödeema, joka vaatii kiireellistä hoitoa.

Munuaisten toimintaa (veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden sekä virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhteen mittaus), nestetasapainoa ja seerumin elektrolyyttejä on tarkkailtava ennen hoitoa ja hoidon aikana säännöllisin väliajoin hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–riskiarvion perusteella (ks. valmisteyhteenvedon kohdat 3.3 ja 3.6). Toistuvassa käytössä diureettinen vaste torasemidiin voi voimistua ajan kuluessa, etenkin jos käytetään suurempia vuorokausiannoksia kuin 0,2 mg/kg. Tiheämpää seuranta on harkittava.

Torasemidia on käytettävä varoen koirilla, joilla on diabetes mellitus. Jos koiralla on diabetes, glykemian seuranta suositellaan ennen hoitoa ja hoidon aikana. Elektrolyyttien ja/tai nesteen epätasapaino on korjattava ennen torasemidihoidon aloitusta.

Torasemidi lisää janon tunnetta, ja koirilla pitää tästä syystä olla saatavilla raikasta juomavettä. Jos koiralla esiintyy syömättömyyttä ja/tai oksentelua ja/tai letargiaa tai jos annosta on muutettu, munuaisten toiminta (veren urea- ja kreatiniinipitoisuus ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhde) on arvioitava.

Eläinlääkkeen teho ensisijaisena lääkkeenä on osoitettu kliinisessä kenttätutkimuksessa. Tämän eläinlääkkeen käyttöä jonkin toisen loop-diureetin korvaajana ei ole arvioitu, joten eläinlääkkeen voi vaihtaa ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–riskiarvion perusteella.

Eläinlääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu koirilla, jotka painavat alle 2,5 kg. Alle 2,5 kg painaville koirille eläinlääkettä voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–riskiarvion perusteella.

Purutabletit ovat maustettuja.

Säilytä purutabletit eläinten ulottumattomissa, jotta niitä ei nieltäisi vahingossa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tämä eläinlääke saattaa nieltynä aiheuttaa tihentynyttä virtsaamista, janon tunnetta ja/tai maha-suolikanavan häiriöitä ja/tai hypotensiota ja/tai nestehukkaa. Puolitetut tabletit on laitettava läpipainopakkauksessa takaisin alkuperäiseen koteloon, jotta ne eivät ole lasten ulottuvilla. Jos vahingossa nielet valmistetta tai etenkin jos lapsi nielee sitä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tämä eläinlääke voi aiheuttaa yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) henkilöille, jotka ovat herkistyneitä torasemidille. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä torasemidille, sulfonamideille tai apuaineille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa. Jos allergisia reaktioita ilmenee, käänny lääkärin puoleen ja näytä valmisteeseen pakkaus hänelle.

Pese kädet käytön jälkeen.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Koira:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Munuaisten vajaatoiminta Munuaisten toimintaan liittyvien arvojen nousu Elektrolyyttiarvojen muutokset ¹ Hemokonsentraatio
Yleinen (1-10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):	Maha-suolikanavan häiriöt ² (kuten oksentelu, ripuli) Polyuria, virtsankarkailu Syömättömyys, nestehukka, painon lasku, letargia, polydipsia
Määrittämätön esiintymistiheys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella):	Kuivat limakalvot (oraalinen) ³ , alkalinen virtsa ³ , virtsan väkevyyden lasku ³ , seerumin glukoosi- ja aldosteronipitoisuuksien nousu ³ (ohimenevä)

¹Muutokset kloridi-, natrium-, kalium-, fosfori-, magnesium- ja kalsiumarvoissa

²Nämä vaikutukset ovat jaksottaisia

³Torasemidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa yhdenmukaisia vaikutuksia havaittiin terveillä koirilla, joille annettiin suositeltua annosta

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Katso pakkausselosteesta lisätietoja yhteystiedoista.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta koirien tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty.

Käyttöä ei suositella tiineyden ja laktaation aikana tai siitoseläimille.

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä sikiötoksisista vaikutuksista, kun on käytetty emolle toksisia annoksia.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Loop-diureettien ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa vähentyneeseen natriureettiseen vasteeseen.

Samanaikainen käyttö ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, aminoglykosidien tai kefalosporiinien kanssa voi lisätä kyseisten lääkevalmisteiden munuaistoksisuuden ja/tai ototoksisuuden riskiä.

Torasemidi voi antagonisoida suun kautta otettavien hypoglykeemisten aineiden toimintaa. Torasemidi saattaa lisätä sulfonamidiallergian riskiä.

Kaliumkadon vaikutukset voivat voimistua yhteiskäytössä kortikosteroidien kanssa. Yhteiskäyttö amfoterisiini B:n kanssa saattaa lisätä munuaistoksisuuden riskiä ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden voimistumista.

Torasemidin ja digoksiinin yhteiskäytöstä ei ole ilmoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, mutta hypokalemia voi voimistaa digoksiinilääkityksen aiheuttamia rytmihäiriöitä.

Torasemidi voi vähentää salisylaattien eritystä munuaisten kautta, jolloin toksisuusriski kasvaa.

Torasemidia on käytettävä varoen muiden plasmaproteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa. Koska proteiineihin sitoutuminen helpottaa torasemidin eritystä munuaisten kautta, toisen lääkkeen aiheuttama sitoutumisen vähentyminen saattaa aiheuttaa diureettista resistenssiä.

Torasemidin samanaikainen käyttö muiden sytokromi P450 -entsyymiperheen metaboloimien aineiden kanssa, esim. enalapriili, buprenorfiini, doksisykliini, siklosporiini (3A4) ja isofluraani, sevofluraani, teofylliini (2E1), saattaa vähentää niiden puhdistumaa verenkierrosta.

Verenpainetta alentavien eläinlääkkeiden, etenkin angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE) vaikutus saattaa tehostua yhteiskäytössä torasemidin kanssa.

3.9 Antoreitit ja annostus

Suun kautta.

Suosittelun aloitus-/ylläpitoannos on 0,13–0,25 mg torasemidia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa. Jos koiralla on kohtalainen tai vaikea keuhkoödeema, annosta voidaan nostaa tarvittaessa korkeintaan enimmäisannokseen, joka on 0,4 mg torasemidia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa.

Annostusta 0,26 mg/painokg ja sitä suurempia annoksia saa käyttää korkeintaan 5 päivän ajan. Tämän jälkeen annos on laskettava ylläpitoannokseen, ja eläinlääkärin on arvioitava koiran tila muutaman päivän kuluessa.

Seuraavassa taulukossa esitetään annoksen säätäminen suositellulla annosalueella 0,13–0,4 mg/kg/vrk:

Koiran paino (kg)	Annettavien Isemid-purutablettien määrä ja vahvuus	
	Aloitus-/ylläpitoannos (0,13–0,25 mg/kg/vrk)	Tilapäinen suuri annos (0,26–0,40 mg/kg/vrk)
	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

Annos on säädettävä niin, että koiran vointi pysyy hyvänä, ja munuaisten toimintaan ja elektrolyyttitasoihin on kiinnitettävä huomiota. Kun kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan oireet on saatu hoidettua ja koiran tila on vakaa, voidaan pitkäkestoista diureettihoitoa tällä valmisteella tarvittaessa jatkaa pienimmällä mahdollisella tehokkaalla annoksella.

Jos koira ei ota purutabletteja spontaanisti, ne voidaan antaa ruoan kanssa tai suoraan suuhun.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Kun terveille koirille annettiin enimmäisannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos viitenä peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen ylläpitohoitona annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos 177 vuorokauden ajan, suositellun annoksen aiheuttamien vaikutusten lisäksi (ks. kohta 3.6) havaittiin histopatologisia muutoksia munuaisissa (interstitiaalinen

tulehdus, munuaistiehyeiden laajentuminen ja subkapsulaariset kystat). Munuaisiin liittyvät muutokset olivat havaittavissa vielä 28 vuorokautta hoidon päätyttyä. Muutosten mikroskooppiset ominaisuudet viittasivat siihen, että muutokset olivat paranemassa. Näiden muutosten voidaan todennäköisesti katsoa johtuvan farmakodynaamisesta vaikutuksesta (diureesi), eivätkä ne liity glomeruloskleroosista tai interstitiaalisesta fibroosista saatuun näyttöön. Koirilla, joille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta enintään 5 kertaa suurempi annos, havaittiin ohimeneviä annosvasteen muutoksia lisämunuaisissa. Näitä oli lievä tai kohtalainen reaktiivinen hypertrofia/hyperplasia, ja ne olivat oletettavasti yhteydessä korkeaan aldosteronin tuotantoon. Seerumin albumiinin pitoisuuden havaittiin nousevan. Joillakin eläimillä, joille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 5 kertaa suurempi annos, havaittiin EKG-muutoksia, joihin ei liittynyt kliinisiä merkkejä (korkea P-aalto ja/tai QT-ajan piteneminen). Plasman elektrolyyttiarvojen muutosten kausatiivista merkitystä ei voida poissulkea.

Kun terveille koirille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 ja 5 kertaa suurempi annos, havaittiin syömättömyyttä, joka johti joissakin tapauksissa painon laskuun.

Yliannostustapauksessa hoitava eläinlääkäri päättää hoidosta havaittavissa olevien merkkien perusteella.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Ei oleellinen.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QC03CA04

4.2 Farmakodynamiikka

Torasemidi on pyridyyli-3-sulfonyyliurearyhmän loop-diureetti. Torasemidin kemiallinen rakenne on loop-diureettien (kuten furosemidi) ja kloridikanavan salpaajien väliltä.

Torasemidin pääasiallinen vaikutuskohta on Henlen lingon nouseva paksu osa, jossa se on vuorovaikutuksessa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -kotransportterin kanssa luminaalisen kalvon puolelta (virtsan puoli) ja salpaa natriumin ja kloridin takaisinimeytymisen. Tämän vuoksi torasemidin diureettinen vaikutus korreloi paremmin sen kanssa, kuinka paljon torasemidia erittyy virtsaan kuin sen pitoisuuteen veressä.

Koska vesi ei pysty läpäisemään Henlen lingon nousevaa osaa, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$:n siirtymisen esto lumenista soluvälitilaan suurentaa ionien pitoisuuksia lumenissa ja tekee medullaarisesta kudoksesta hypertonisen. Näin veden takaisinimeytyminen kokoojaputkesta estyy ja veden määrä luminaalisen kalvon puolella lisääntyy.

Torasemidi aiheuttaa huomattavan, annosriippuvaisen virtsan virtauksen lisääntymisen sekä natriumin ja kaliumin virtsaan erittymisen lisääntymisen. Torasemidilla on voimakkaampi ja pitempikestoinen diureettinen vaikutus kuin furosemidilla.

4.3 Farmakokinetiikka

Koirilla yhden suonensisäisen 0,2 mg/painokg -annoksen jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 22,1 ml/h/kg, keskimääräinen jakautumistilavuus oli 166 ml/kg ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 6 tuntia. Suun kautta annetun 0,2 mg/painokg -annoksen jälkeen

absoluuttinen hyötyosuus oli plasmapitoisuus–aika-tietojen perusteella noin 99 % ja virtsapitoisuus–aika-tietojen perusteella 93 %.

Ruokinta lisäsi merkittävästi torasemidin $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 37 prosentilla ja viivästytti hieman T_{max} -arvoa, mutta paasto-olosuhteissa (2015 mikrog/l) ja syötettyinä (2221 mikrog/l) suurimmat pitoisuudet (C_{max}) ovat suunnilleen samat. Tämän lisäksi torasemidin diureettinen teho on suunnilleen sama sekä syötetyillä eläimillä että paasto-olosuhteissa. Näin ollen eläinlääke voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Koirilla sitoutuminen plasman proteiineihin on > 98 %.

Suuri osa annoksesta (noin 60 %) erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena. Torasemidia erittyy virtsaan suunnilleen sama määrä paasto-olosuhteissa (61 %) ja syötettyinä (59 %)

Virtsasta tunnistettiin kaksi metaboliittia (dealkyloitunut ja hydroksyloitunut metaboliitti). Kanta-ainetta metaboloivat hepaattisen sytokromi P450:n perheen isoentsyymit 3A4 ja 2E1, sekä vähemmässä määrin myös 2C9.

Kertymistä ei havaittu millään annoksella (0,1–0,4 mg/kg), kun torasemidia annettiin toistuvasti suun kautta kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, vaikka vähäisellä yliannoksella havaittiin riippuvuus annokseen.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 4 vuotta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Käyttämättömät purutabletin osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiinifoliolla lämpösaumattu polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

Pahvirasia sisältää 30 tai 90 purutablettia.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/18/232/001 – 006

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 09/01/2019

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{PP/KK/VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Pahvirasia (30 tablettia)

Pahvirasia (90 tablettia)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Isemid 1 mg purutabletit

Isemid 2 mg purutabletit

Isemid 4 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi purutabletti sisältää:

1 mg torasemidia

2 mg torasemidia

4 mg torasemidia

3. PAKKAUSKOKO

30 purutablettia

90 purutablettia

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koira

5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Suun kautta.

7. VAROAJAT

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

Käyttämättömät purutabletin osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

Ei eläinten ulottuville.

10. MERKINTÄ "LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ"

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

12. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE."

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale



14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

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

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

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

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

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

15. ERÄNUMERO

Lot{numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Läpipainopakkaus

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Isemid



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Torasemidi 1 mg

Torasemidi 2 mg

Torasemidi 4 mg

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {KK/VVVV}

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Isemid 1 mg purutabletit koiralle (2,5–11,5 kg)
Isemid 2 mg purutabletit koiralle (> 11,5–23 kg)
Isemid 4 mg purutabletit koiralle (> 23–60 kg)

2. Koostumus

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Isemid 1 mg purutabletit
1 mg torasemidia

Isemid 2 mg purutabletit
2 mg torasemidia

Isemid 4 mg purutabletit
4 mg torasemidia

Purutabletti on ruskea, pitkänomainen, pureskeltava, ja sen voi jakaa puoliksi.

3. Kohde-eläinlaji

Koira.

4. Käyttöaiheet

Koiran kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvien oireiden hoito, mukaan lukien keuhkopöhö.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää, jos koiralla on munuaisten vajaatoiminta.

Ei saa käyttää, jos koiralla on nestehukka, veren vähyys (hypovolemia) tai matala verenpaine (hypotensio).

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden loop-diureettien (ryhmä virtsaneritystä lisääviä lääkeaineita) kanssa.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Aloitus- tai ylläpitoannosta voidaan nostaa tilapäisesti, jos keuhkopöhö pahenee, *esim.* silloin, kun se muuttuu keuhkorakkulataason keuhkopöhöksi (alveolaarinen ödeema) (ks. kohta ”Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain”).

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Injisoitavien lääkkeiden käyttöä ennen suun kautta annettavan virtsaneritystä lisäävän lääkityksen aloitusta tulisi harkita, jos koiralla on äkillinen keuhkopöhö (akuutti keuhkoödeema), joka vaatii kiireellistä hoitoa.

Munuaisten toimintaa (veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden sekä virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhteen mittausta), nestetasapainoa ja seerumin elektrolyyttejä on tarkkailtava ennen hoitoa ja hoidon aikana säännöllisin väliajoin hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–riskiarvion perusteella (ks. kohdat ”Vasta-aiheet” ja ”Haittatapahtumat”). Toistuvassa käytössä virtsaneritystä lisäävä vaste torasemidiin voi voimistua ajan kuluessa, etenkin jos käytetään suurempia vuorokausiannoksia kuin 0,2 mg/kg. Tieämpää seurantaa on harkittava.

Torasemidia on käytettävä varoen koirilla, joilla on diabetes mellitus. Jos koiralla on diabetes, glykemian seurantaa suositellaan ennen hoitoa ja hoidon aikana. Elektrolyyttien ja/tai nesteen epätasapaino on korjattava ennen torasemidihoitoa aloitusta.

Torasemidi lisää janon tunnetta, ja koirilla pitää tästä syystä olla saatavilla raikasta juomavettä. Jos koiralla esiintyy syömättömyyttä ja/tai oksentelua ja/tai uneliaisuutta (letargia) tai jos annosta on muutettu, munuaisten toiminta (veren urea- ja kreatiniinipitoisuus ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhde) on arvioitava.

Eläinlääkkeen teho ensisijaisena lääkkeenä on osoitettu kliinisessä kenttätutkimuksessa. Tämän eläinlääkkeen käyttöä jonkin toisen loop–diureetin korvaajana ei ole arvioitu, joten eläinlääkkeen voi vaihtaa ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta–arvion perusteella.

Eläinlääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu koirilla, jotka painavat alle 2,5 kg. Alle 2,5 kg painaville koirille eläinlääkettä voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–riskiarvion perusteella.

Purutabletit ovat maustettuja.

Säilytä purutabletit eläinten ulottumattomissa, jotta niitä ei nieltäisi vahingossa.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tämä eläinlääke saattaa nieltynä aiheuttaa tihentynyttä virtsaamista, janon tunnetta ja/tai maha-suolikanavan häiriöitä ja/tai matalaa verenpainetta (hypotensio) ja/tai nestehukkaa. Puolitetut purutabletit on laitettava läpipainopakkauksessa takaisin alkuperäiseen koteloon, jotta ne eivät ole lasten ulottuvilla.

Jos vahingossa nielet eläinlääkettä tai etenkin jos lapsi nielee sitä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tämä eläinlääke voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (allergisia reaktioita) henkilöille, jotka ovat herkistyneitä torasemidille. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä torasemidille, sulfonamideille tai apuaineille, tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa. Jos allergisia reaktioita ilmenee, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkkeen turvallisuutta koirilla tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty.

Käyttöä ei suositella tiineyden ja laktaation aikana tai siitoseläimille.

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä sikiölle myrkyllisistä vaikutuksista, kun on käytetty emolle myrkyllisiä annoksia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Loop–diureettien ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa vähentyneeseen natriureettiseen vasteeseen.

Samanaikainen käyttö ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, aminoglykosidien tai kefalosporiinien kanssa voi lisätä kyseisten lääkevalmisteiden myrkyllisyysriskiä munuaisille ja/tai sisäkorvalle.

Torasemidi voi vaikuttaa vastakkaisesti (antagonisoida) suun kautta otettavien hypoglykeemisten aineiden toimintaan.

Torasemidi saattaa lisätä sulfonamidiallergian riskiä.

Kaliumkadon vaikutukset voivat voimistua yhteiskäytössä kortikosteroidien kanssa.

Yhteiskäyttö amfoterisiini B:n kanssa saattaa lisätä munuaismyrkyllisyyden riskiä ja elektrolyyttitasapainon häiriöiden voimistumista.

Torasemidin ja digoksiinin yhteiskäytöstä ei ole ilmoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, mutta hypokalemia voi voimistaa digoksiinilääkityksen aiheuttamia rytmihäiriöitä.

Torasemidi voi vähentää salisylaattien eritystä munuaisten kautta, jolloin myrkytysriski kasvaa.

Torasemidia on käytettävä varoen muiden plasmaproteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa. Koska proteiineihin sitoutuminen helpottaa torasemidin eritystä munuaisten kautta, toisen lääkkeen aiheuttama sitoutumisen vähentyminen saattaa aiheuttaa diureettista resistenssiä.

Torasemidin samanaikainen käyttö muiden sytokromi P450 -entsyymiperheen metaboloimien aineiden kanssa, esim. enalapriili, buprenorfiini, doksisykliini, siklosporiini (3A4) ja isofluraani, sevofluraani, teofylliini (2E1), saattaa vähentää niiden puhdistumaa verenkierrosta.

Verenpainetta alentavien eläinlääkkeiden, etenkin angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE) vaikutus saattaa tehostua yhteiskäytössä torasemidin kanssa.

Yliannostus:

Kun terveille koirille annettiin enimmäisannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos viitenä peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen ylläpitohoitona annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos 177 vuorokauden ajan, suositellun annoksen aiheuttamien vaikutusten lisäksi (ks. kohta "Haittatapahtumat") havaittiin histopatologisia muutoksia munuaisissa (interstitiaalinen tulehdus, munuaistiehyiden laajentuminen ja kapselinalaiset rakkulat). Munuaisiin liittyvät muutokset olivat havaittavissa vielä 28 vuorokautta hoidon päätyttyä. Muutosten mikroskooppiset ominaisuudet viittasivat siihen, että muutokset olivat paranemassa. Näiden muutosten voidaan todennäköisesti katsoa johtuvan farmakodynaamisesta vaikutuksesta (diureesi), eivätkä ne liity munuaiskeräsen kovettumataudista (glomeruloskleroosista) tai soluvälitilan sidekudostumisesta (interstitiaalisesta fibroosista) saatuun näyttöön. Koirilla, joille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta enintään 5 kertaa suurempi annos, havaittiin ohimeneviä annosvasteen muutoksia lisämunuaisissa. Näitä oli lievä tai kohtalainen reaktiivinen liikakasvu (hypertrofia/hyperplasia), ja ne olivat oletettavasti yhteydessä korkeaan aldosteronin tuotantoon. Seerumin albumiinin pitoisuuden havaittiin nousevan. Joillakin eläimillä, joille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 5 kertaa suurempi annos, havaittiin EKG-muutoksia, joihin ei liittynyt kliinisiä merkkejä (korkea P-aalto ja/tai QT-ajan piteneminen). Plasman elektrolyyttiarvojen muutosten yhteyttä EKG-muutoksiin ei voida poissulkea. Kun terveille koirille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 ja 5 kertaa suurempi annos, havaittiin syömättömyyttä, joka johti joissakin tapauksissa painon laskuun.

Yliannostustapauksessa hoitava eläinlääkäri päättää hoidosta havaittavissa olevien merkkien perusteella.

7. Haittatapahtumat

Koira:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintaan liittyvien arvojen nousu, elektrolyyttiarvojen muutokset ¹ , veren väkevöityminen (hemokonsentraatio)
Yleinen (1-10 eläintä 100 hoidetusta eläimestä):
Maha-suolikanavan häiriöt ² (kuten oksentelu, ripuli), lisääntynyt virtsaaminen (polyuria), virtsankarkailu, syömättömyys, nestehukka, painon lasku, väsymys (letargia), lisääntynyt juominen (polydipsia)
Määrittämätön esiintymistiheys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella):
Kuivat limakalvot ³ (oraalinen), alkalinen virtsa ³ , virtsan väkevyyden lasku ³ , seerumin glukoosi- ja aldosteronipitoisuuksien nousu ³ (ohimenevä)

¹Muutokset kloridi-, natrium-, kalium-, fosfori-, magnesium- ja kalsiumarvoissa

²Nämä vaikutukset ovat jaksottaisia

³Torasemidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa yhdenmukaisia vaikutuksia havaittiin terveillä koirilla, joille annettiin suositeltua annosta

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Suun kautta.

Suosittelun aloitus-/ylläpitoannos on 0,13–0,25 mg torasemidia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa. Jos koiralla on kohtalainen tai vaikea keuhkopöhö, annosta voidaan nostaa tarvittaessa korkeintaan enimmäisannokseen, joka on 0,4 mg torasemidia painokiloa kohti kerran vuorokaudessa.

Annostusta 0,26 mg/painokg ja sitä suurempia annoksia saa käyttää korkeintaan 5 päivän ajan. Tämän jälkeen annos on laskettava ylläpitoannokseen, ja eläinlääkärin on arvioitava koiran tila muutaman päivän kuluessa.

Seuraavassa taulukossa esitetään annoksen säätäminen suositellulla annosalueella 0,13–0,4 mg/kg/vrk:

Koiran paino (kg)	Annettavien Isemid-purutablettien määrä ja vahvuus	
	Aloitus-/ylläpitoannos (0,13–0,25 mg/kg/vrk)	Tilapäinen suuri annos (0,26–0,40 mg/kg/vrk)
	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

Annos on säädettävä niin, että koiran vointi pysyy hyvänä, ja munuaisten toimintaan ja elektrolyyttitasoihin on kiinnitettävä huomiota. Kun kongesttiivisen sydämen vajaatoiminnan oireet on saatu hoidettua ja koiran tila on vakaa, voidaan pitkäkestoista virtsaneritystä lisäävää hoitoa tällä valmisteella tarvittaessa jatkaa pienimmällä mahdollisella tehokkaalla annoksella.

9. Annostusohjeet

Jos koira ei ota purutabletteja spontaanisti, ne voidaan antaa ruoan kanssa tai suoraan suuhun.

10. Varoajat

Ei oleellinen.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu pahvirasiassa tai läpipainopakkauksessa merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Käyttämättömät purutabletin osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/18/232/001 – 006

Pakkauskoot:

Pahvirasia sisältää 30 tai 90 purutablettia.

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{KK/VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Ranska
Puh: +800 35 22 11 51
Sähköposti: pharmacovigilance@ceva.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Ranska

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

17. Lisätietoja

Farmakodynamiikka

Torasemidi on pyridyyli-3-sulfonyyliurearyhmän loop-diureetti. Torasemidin kemiallinen rakenne on loop-diureettien (kuten furosemiidi) ja kloridikanavan salpaajien väliltä.

Torasemidin pääasiallinen vaikutuskohta on Henlen lingon nouseva paksu osa, jossa se on vuorovaikutuksessa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -kotransportterin kanssa luminaalisen kalvon puolelta (virtsan puoli) ja salpaa natriumin ja kloridin takaisinimeytymisen. Tämän vuoksi torasemidin virtsaneritystä lisäävä vaikutus korreloi paremmin sen kanssa, kuinka paljon torasemidia erittyy virtsaan kuin sen pitoisuuteen veressä. Koska vesi ei pysty läpäisemään Henlen lingon nousevaa osaa, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$:n siirtymisen esto lumenista soluvälitilaan suurentaa ionien pitoisuuksia lumenissa ja tekee medullaarisesta kudoksesta hypertonisen. Näin veden takaisinimeytyminen kokoojaputkesta estyy ja veden määrä luminaalisen kalvon puolella lisääntyy.

Torasemidi aiheuttaa huomattavan, annosriippuvaisen virtsan virtauksen lisääntymisen sekä natriumin ja kaliumin virtsaan erittymisen lisääntymisen. Torasemidilla on voimakkaampi ja pitempikestoinen virtsaneritystä lisäävä vaikutus kuin furosemidilla.

Farmakokinetiikka

Koirilla yhden suonensisäisen 0,2 mg/painokg -annoksen jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 22,1 ml/h/kg, keskimääräinen jakautumistilavuus oli 166 ml/kg ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 6 tuntia. Suun kautta annetun 0,2 mg/painokg -annoksen jälkeen absoluuttinen hyötyosuus oli plasmapitoisuus-aika-tietojen perusteella noin 99 % ja virtsapitoisuus-aika-tietojen perusteella 93 %.

Ruokinta lisäsi merkittävästi torasemidin $\text{AUC}_{0-\infty}$ -arvoa 37 prosentilla ja viivästytti hieman T_{max} -arvoa, mutta paasto-olosuhteissa (2015 mikrog/l) ja syötettyinä (2221 mikrog/l) suurimmat pitoisuudet (C_{max}) ovat suunnilleen samat. Tämän lisäksi torasemidin virtsaneritystä lisäävä teho on suunnilleen sama sekä syötetyillä eläimillä että paasto-olosuhteissa. Näin ollen eläinlääke voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Koirilla sitoutuminen plasman proteiineihin on > 98 %.

Suuri osa annoksesta (noin 60 %) erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena. Torasemidia erittyy virtsaan suunnilleen sama määrä paasto-olosuhteissa (61 %) ja syötettyinä (59 %).
Virtsasta tunnistettiin kaksi metaboliittia (dealkyloitunut ja hydroksyloitunut metaboliitti). Kanta-ainetta metaboloivat hepaattisen sytokromi P450:n perheen isoentsyymit 3A4 ja 2E1, sekä vähemmässä määrin myös 2C9.

Kertymistä ei havaittu millään annoksella (0,1–0,4 mg/kg), kun torasemidia annettiin toistuvasti suun kautta kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, vaikka vähäisellä yliannoksella havaittiin riippuvuus annokseen.