

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidia
Isemid 2 mg	2 mg torasemidia
Isemid 4 mg	4 mg torasemidia

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Ruskea pitkänomainen jakourteinen tabletti. Tabletin voi jakaa puoliksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Koira.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

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

4.3 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.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Aloitus- tai ylläpitoannosta voidaan nostaa tilapäisesti, jos keuhkoödeema pahenee, esim. silloin, kun se muuttuu alveolaariseksi ödeemaksi (ks. kohta 4.9).

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Injisoitavien lääkkeiden 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 mittausta), nestetasapainoa ja seerumin elektrolyyttejä on tarkkailtava ennen hoitoa ja hoidon aikana säännöllisin väliajoin hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella (ks. valmisteyhteenvedon kohdat 4.3 ja 4.6). Toistuvassa käytössä diureettinen vaste torasemidiin voi voimistua ajan kuluessa, etenkin jos käytetään suurempia vuorokausiannoksia kuin 0,2 mg/kg. Säännöllistä 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 torasemidihoitoa 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.

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

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu koirilla, jotka painavat alle 2,5 kg. Alle 2,5 kg painaville koirille valmistetta voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

Tabletit ovat maustettuja.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa nieltynä aiheuttaa tihentynyttä virtsaamista, janon tunnetta ja/tai maha-suolikanavan häiriöitä ja/tai hypotensiota ja/tai nestehukkaa. Puolitettua tablettia 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 eläinlääkevalmiste voi aiheuttaa yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) henkilöille, jotka ovat herkistyneitä torasemidille. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä torasemidille, sulfonamideille tai apuaineille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Jos allergisia reaktioita ilmenee, käänny lääkärin puoleen ja näytä valmisteen pakkaus hänelle.

Pese kädet käytön jälkeen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Kliinisessä kenttätutkimuksessa havaittiin hyvin yleisesti munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toimintaan liittyvien veriarvojen nousua, hemokonsentraatiota ja elektrolyyttiarvojen muutoksia (kloridi, natrium, kalium, fosfori, magnesium, kalsium).

Seuraavia kliinisiä merkkejä havaittiin yleisesti: jaksottaiset maha-suolikanavan merkit, kuten oksentelu ja ripuli, nestehukka, polyuria, polydipsia, virtsankarkailu, syömättömyys, painon lasku ja letargia.

Muita torasemidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa yhdenmukaisia vaikutuksia havaittiin prekliinisissä tutkimuksissa terveillä koirilla, joille annettiin suositeltua annosta, esim. kuivat suuontelon limakalvot, seerumin glukoosi- ja aldosteronipitoisuuksien ohimenevä nousu, virtsan suhteellisen tiheyden lasku ja virtsan pH-arvon nousu.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)

- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä sikiötoksisista vaikutuksista, kun on käytetty emolle toksisia annoksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta ei ole selvitetty kohde-eläinlajeilla. Valmisteen käyttöä ei suositella tiineyden ja imetyksen aikana tai siitoseläimille.

4.8 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 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 elektrolyytitasapainon 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.

4.9 Annostus ja antotapa

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-tablettien 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 elektrolyyttitasoon 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 tabletteja spontaanisti, ne voidaan antaa ruoan kanssa tai suoraan suuhun.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

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 4.6) havaittiin histopatologisia muutoksia munuaisissa (interstitiaalinen tulehdus, munuaistiehyiden 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.

4.11 Varoika

Ei oleellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, loop-diureetit, sulfonamidit
ATCvet-koodi: QC03CA04

5.1 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 pitempikkestoinen diureettinen vaikutus kuin furosemidilla.

5.2 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 diureettinen teho on suunnilleen sama sekä syötetyillä eläimillä että paasto-olosuhteissa. Näin ollen lääke 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 (dealkyloitu ja hydroksyloitu 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Povidoni (K30)
Sian maksa-aromi
Suorapuristeinen sokeri
Krospovidoni (tyyppi b)
Magnesiumstearaatti

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 4 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Käyttämättömät tablettien osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

Säilytä tabletit eläinten ulottumattomissa, jotta niitä ei nieltäisi vahingossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiinifoliolla lämpösaumattu polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus (jokaisessa läpipainopakkauksessa on 10 tablettia), joka on pakattu pahvirasiaan.

Kaikista vahvuuksista on saatavilla seuraavat pakkauskoot:
30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/18/232/001 – 006

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 09/01/2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

MYyntiÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO
Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Ranska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys

C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Ei oleellinen.

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 koirille (2,5–11,5 kg)

Isemid 2 mg purutabletit koirille (> 11,5–23 kg)

Isemid 4 mg purutabletit koirille (> 23–60 kg)

torasemidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi purutabletti sisältää:

1 mg torasemidia

2 mg torasemidia

4 mg torasemidia

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

4. PAKKAUSKOKO

30 purutablettia

90 purutablettia

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Koiria

6. KÄYTTÖAIHEET**7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS (ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käyttämättömät tabletin osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

Ei eläinten ulottuville.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

16. MYYNTELUPIEN 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)

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot{numero}

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Läpipainopakkaus

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isemid 1 mg purutabletit

Isemid 2 mg purutabletit

Isemid 4 mg purutabletit

torasemidi



2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI



3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

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

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:
Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Ranska

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi purutabletti sisältää:

Vaikuttava aine:

Isemid 1 mg	1 mg torasemidia
Isemid 2 mg	2 mg torasemidia
Isemid 4 mg	4 mg torasemidia

Tabletit ovat ruskeita, pitkänomaisia, pureskeltavia, ja ne voi jakaa puoliksi.

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 lääkkeitä) kanssa.

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

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Kliinisessä kenttätutkimuksessa havaittiin hyvin yleisesti munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten toimintaan liittyvien veriarvojen nousua, veren väkevöitymistä (hemokonsentraatiota) ja elektrolyyttiarvojen muutoksia (kloridi, natrium, kalium, fosfori, magnesium, kalsium).

Seuraavia kliinisiä merkkejä havaittiin yleisesti: jaksottaiset maha-suolikanavan merkit, kuten oksentelu ja ripuli, nestehukka, lisääntynyt virtsaaminen (polyuria), lisääntynyt juominen (polydipsia), virtsankarkailu, syömättömyys, painon lasku ja väsymys (letargia).

Muita torasemidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa yhdenmukaisia vaikutuksia havaittiin prekliinisissä tutkimuksissa terveillä koirilla, joille annettiin suositeltua annosta, esim. kuivat suuontelon limakalvot, seerumin glukoosi- ja aldosteronipitoisuuksien ohimenevä nousu, virtsan suhteellisen tiheyden lasku ja virtsan pH-arvon nousu.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJI

Koira.

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-tablettien 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 elektrolyyttitasoon on kiinnitettävä huomiota. Kun kongestiivisen 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 tabletteja spontaanisti, ne voidaan antaa ruoan kanssa tai suoraan suuhun.

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Ei oleellinen.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa EXP jälkeen. Eräätymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Käyttämättömät tabletin osat pitää säilyttää läpipainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla.

Säilytä tabletit eläinten ulottumattomissa, jotta niitä ei nieltäisi vahingossa.

12. ERITYISVAROITUKSET

Eritysvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

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

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

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–haitta-arvion perusteella (ks. kohdat ”Vasta-aiheet” ja ”Haittavaikutukset”). Toistuvassa käytössä virtsaneritystä lisäävä vaste torasemidiin voi voimistua ajan kuluessa, etenkin jos käytetään suurempia vuorokausiannoksia kuin 0,2 mg/kg. Säännöllistä 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 torasemidihoidon 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.

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

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu koirilla, jotka painavat alle 2,5 kg. Alle 2,5 kg painaville koirille valmistetta voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

Tabletit ovat maustettuja.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Tämä eläinlääkevalmiste saattaa nieltynä aiheuttaa tihentynyttä virtsaamista, janon tunnetta ja/tai maha-suolikanavan häiriöitä ja/tai matalaa verenpainetta (hypotensio) ja/tai nestehukkaa. Puolitettut 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 eläinlääkevalmiste voi aiheuttaa yliherkkyysoireita (allergisia reaktioita) henkilöille, jotka ovat herkistyneitä torasemidille. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä torasemidille, sulfonamideille tai apuaineille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Jos allergisia reaktioita ilmenee, käänny lääkärin puoleen ja näytä valmisteen pakkaus hänelle.

Pese kädet käytön jälkeen.

Tiineys ja imetys:

Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä sikiölle myrkyllisistä vaikutuksista, kun on käytetty emolle myrkyllisiä annoksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta ei ole selvitetty kohde-eläinlajeilla. Valmisteen käyttöä ei suositella tiineyden ja imetyksen aikana tai siitoseläimille.

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 myrkyllisyysriski 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 (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

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 ”Haittavaikutukset”) 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.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot

Yhdessä läpipainopakkauksessa on 10 tablettia, ja läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasiaan. Kaikista vahvuuksista on saatavilla 30:n ja 90:n tabletin pakkauskoot. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

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 Na^+ - K^+ - 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, Na^+ - 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 lääke 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.