

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 tuggutöflur

Torasemíð 1 mg

Isemid 2 mg tuggutöflur

Torasemíð 2 mg

Isemid 4 mg tuggutöflur

Torasemíð 4 mg

Hjálprefni:

Hjálprefni og önnur innihaldsefni
Laktósa einhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Póvídón (K30)
Bragðefni úr svínalífur
Pressanlegur sykur
Krospóvídón (tegund B)
Magnesíum sterat

Ílangar, brúnar tuggutöflur með deiliskoru.

Hægt er að skipta tuggutöflunni í tvo jafna hluta.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Dýrategundir

Hundar.

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

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

3.3 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 hjálprefnanna.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Auka má upphafs-/viðhaldsskammt tímabundið ef lungnabjúgur verður alvarlegri, þ.e. lungnablöðrubjúgur (alveolar oedema) (sjá kafla 3.9).

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

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 3.3 og 3.6).

Þvagræsisvörun við torasemíði getur aukist með tímanum við endurtekna skömmun, 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 lysterleysi 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 dýrallyfsins sem fyrstavalsmeðferðar. Ekki hefur verið lagt mat á að skipta öðru hávirknri 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.

Tuggutöflurnar eru með bragðefnum.

Geymið tuggutöflurnar þar sem dýr ná ekki til, svo þær verði ekki gleypar fyrir slysi.

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, súlfonamíðum eða einhverju öðru innihaldsefni dýrallyfsins ættu að forðast snertingu við dýrallyfið. Ef einkenni ofnæmis koma fram skal leita tafarlaust til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Hundar:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Vanstarfsemi nýrna Hækkun nýrnagilda í blóði Röskun á þéttni blóðsalta ¹ Blóðstyrkt (haemoconcentration)
Algengar (1 til 10 dýr / 100 dýrum sem fá meðferð):	Kvillar í meltingarvegi ² (t.d. uppköst, niðurgangur) Ofsamiga (polyuria), þvagleki Lystarleysi, vökvaskortur, þyngdartap, slen, ofþorsti (polydipsia)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):	Þurr slímhúð (í munni) ³ , basískt þvag ³ , minnkuð þéttni þvags ³ , aukning á þéttni glúkósa og aldósteróns í sermi ³ (afturkræf)

¹ Breytingar á gildum klórs, natríums, kalíums, fosfórs, magnesíums og kalsíums

² Þessi einkenni eru lotubundin.

³ Áhrif sem samræmast lyfjafræðilegri virkni torasemíðs og sjást hjá heilbrigðum hundum sem fá ráðlagða skammta.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýralyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða lyfjafyrivalda. Einnig má finna upplýsingar um viðeigandi tengiliði í í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf hjá hundum. Ekki er ráðlagt að nota dýralyfið á meðgöngu, við mjólkurgjöf eða hjá eldisdýrum.

Rannsóknastofutilraunir á rottum og kaninum hafa sýnt eitúráhrif á fóstur við skammta sem höfðu eitúráhrif á móðurina.

3.8 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, amínóglúkósíðum eða cefalósporínnum getur aukið hættu á eitúráhrifum þessara lyfja á nýru og/eða eyru.

Torasemíð getur unnið gegn verkun blóðsykurlækkandi lyfja til inntöku.

Torasemíð getur aukið hættu á ofnæmi fyrir súlfonamíðum.

Ef lyfið er gefið samhliða barksterum geta áhrif kalíumtaps aukist.

Ef lyfið er gefið samhliða amfóterisíni B getur hætta á eitúráhrifum 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 eitúráhrifum.

Gæta skal varúðar þegar torasemíð er gefið samhliða öðrum lyfjum sem bindast plasmapróteinum í miklum mæli. Þar sem próteinbinding torasemíðs örvar útskilnað dýralyfsins 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 cýtókróm P450 ensím fjölskyldunum 3A4 (t.d. enalapríl, búprenorfín, doxycýklín, 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.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

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 tuggutaflna sem gefa á	
	Upphafs-/viðhaldsskammtur (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 dýrallyfi.

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

3.10 Einkenni ofskömmunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

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 nýrnáplur 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 dýrallyfsins (þvagræsingar), en tengist ekki vísbindingum 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 ofskömmtun er samkvæmt ákvörðun dýralæknis, að teknu tilliti til einkenna.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýrallyfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Á ekki við.

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði: QC03CA04.

4.2 Lyfhrif

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

Helsti verkunarstaður torasemíðs er í þykkum uppstreymisarmi (ascending limb) Henle-lykkjunnar, þar sem dýrallyfið verkar á $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ samflutningsprótein í frumuhimnunnunni 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 ógegndræpur fyrir vatni eykur blokkun á flutningi Na^+ og Cl^- úr holinu yfir í millifrumurými jónaþéttni í holi lykkjunnar og myndar ofþrýsting í millifrumurými nýrnamergrsins (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.

4.3 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 $AUC_{0-\infty}$ fyrir torasemíð marktækt um 37% og lengdi t_{max} lítillega, en hámarksþéttni (C_{max}) var nokkurn veginn sú sama við föstu (2.015 míkrog/l) og eftir fóðrun (2.221 míkrog/l). Ennfremur voru þvagræsandi áhrif torasemíðs u.þ.b. þau sömu við föstu og eftir fóðrun. Því má gefa dýralyfíð 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 hafi orðið við lítilsháttar aukningu umfram skammtahlutfallið (supra dose proportionality).

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Á ekki við.

5.2 Geymsluþol

Geymsluþol dýralyfsins í söluumbúðum: 4 ár.

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýralyfsins.

Geyma á töfluhluta í þynnum og nota við næstu lyfjagjöf.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Þynnur úr pólýamíði/áli/PVC, hitalímdar við álþynnu.

Pakkningastærðir:

Pappaaskja sem inniheldur 30 eða 90 tuggutöflur.

Hver þynnupakkning inniheldur 10 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýralyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Ceva Santé Animale

7. MARKAÐSLEYFISNÚMER

8. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9/01/2019

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTINNI Á EIGINLEIKUM LYFS

{DD/MM/ÁÁÁÁ}

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýralyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VIÐAUKI II

AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Engin.

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

Isemid 2 mg tuggutöflur

Isemid 4 mg tuggutöflur

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Hver tuggutafla inniheldur:

Torasemíð 1 mg

Torasemíð 2 mg

Torasemíð 4 mg

3. PAKKNINGASTÆRÐ

30 tuggutöflur

90 tuggutöflur

4. MARKDÝRATEGUND(IR)

Hundar

5. ÁBENDING(AR)

6. ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geyma á töfluhluta í þynnum og nota við næstu lyfjagjöf.

Geymið þar sem dýr ná ekki til.

10. VARNADARORÐIN „LESID FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Ceva Santé Animale



14. 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)

15. LOTUNÚMER

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM

Þynna

1. HEITI DÝRALYFS

Isemid



2. MAGN VIRKRA INNIHALDSEFNA

Torasemíð 1 mg

Torasemíð 2 mg

Torasemíð 4 mg

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {mm/áááá}

B. FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL:

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:

Virkt innihaldsefni:

Isemid 1 mg tuggutöflur

Torasemíð 1 mg

Isemid 2 mg tuggutöflur

Torasemíð 2 mg

Isemid 4 mg tuggutöflur

Torasemíð 4 mg

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

3. Markdýrategundir

Hundar.

4. Ábendingar fyrir notkun

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 hjálparefnanna.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstök varnaðarorð:

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 til öruggrar notkunar hjá markdýrategundum:

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 lysterleysi 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 dýralyfsins sem fyrstavalsmeðferðar. Ekki hefur verið lagt mat á að skipta öðru hávirgni þvagræsilýfi út fyrir þetta dýralyf 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 dýralyfsins handa hundum sem vega minna en 2,5 kg. Eingöngu á að nota dýralýfið handa þeim dýrum að undangengnu mati dýralæknis á ávinningi og áhættu.

Tuggutöflurnar eru með bragðefnum.

Geymið tuggutöflurnar þar sem dýr ná ekki til, svo þær verði ekki gleypar fyrir slysi.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Dýralýfið 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 dýralýfið. Ef dýralýfið er óvart tekið inn, einkum ef um barn er að ræða, skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Dýralýfið getur valdið ofnæmisviðbrögðum hjá einstaklingum sem eru næmir fyrir torasemíði. Einstaklingar með þekkt ofnæmi fyrir torasemíði, súlfonamíðum eða einhverju öðru innihaldsefni dýralyfsins ættu að forðast snertingu við dýralýfið. Ef einkenni ofnæmis koma fram skal leita tafarlaust til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Þvoið hendur eftir notkun.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf hjá hundum. Ekki er ráðlagt að nota dýralýfið á meðgöngu, við mjólkurgjöf eða hjá eldisdýrum.

Rannsóknastofutilraunir á rottum og kaninum hafa sýnt eituráhrif á fóstur við skammta sem höfðu eituráhrif á móðurina.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

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

Notkun samhliða NSAID-lyfjum, amínóglýkósíðum eða cefalósporínnum 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 súlfonamíðum.

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 salisýlat-lyfja um nýru og þannig leitt til aukinnar hættu á eitúráhrifum.

Gæta skal varúðar þegar torasemíð er gefið samhliða öðrum lyfjum sem bindast plasmapróteinum í miklum mæli. Þar sem próteinbinding torasemíðs örvar útskilnað dýralyfsins 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 cýtókróm P450 ensím fjölskyldunum 3A4 (t.d. enalapríl, búprenorfín, doxycýklín, cíklósporín) og 2E1 (ísóflúran, sevóflúran, teófyllín) getur dregið úr úthreinsun þeirra úr blóðrásinni.

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

Ofskömmtnun:

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 skömmtnun sem námu 3 sinnum eða 5 sinnum ráðlögðum hámarksmeðferðarskammti til viðhalds í 177 daga, sáust vefjameinafræðilegar breytingar í nýrum (millivefsbólga, víkkaðar nýrnápíplur 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 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 ofskömmtnun er samkvæmt ákvörðun dýralæknis, að teknu tilliti til einkenna.

7. Aukaverkanir

Hundar:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):
Vanstarfsemi nýrna, Hækkun nýrnagilda í blóði, Röskun á þéttni blóðsalta ¹ , Blóðstyrkt (haemoconcentration)
Algengar (1 til 10 dýr / 100 dýrum sem fá meðferð):
Kvillar í meltingarvegi ² (t.d. uppköst, niðurgangur), Ofsamiga (polyuria), þvagleki, Lystarleysi, vökvaskortur, þyngdartap, slen, ofþorsti (polydipsia)
Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):
Þurr slímhúð (í munni) ³ , basískt þvag ³ , minnkuð þéttni þvags ³ , aukning á þéttni glúkósa og aldósteróns í sermi ³ (afturkræf)

¹ Breytingar á gildum klórs, natríums, kalíums, fosfórs, magnesíums og kalsíums

² Þessi einkenni eru lotubundin.

³ Áhrif sem samræmast lyfjafræðilegri virkni torasemíðs og sjást hjá heilbrigðum hundum sem fá ráðlagða skammta.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýralyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem

eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjagjafvalda.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Til inntöku.

Ráðlagður upphafs-/viðhaldsskammtur er 0,13 til 0,25 mg af torasemíði/kg líkamsþyngdar/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 líkamsþyngdar/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	
	Upphafs-/viðhaldsskammtur (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 dýrallyfi.

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Ef hundurinn gleypir tuggutöfluna 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.

12. Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýralyfsins

Dýralyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/18/232/001-006

Pakkningastærðir:

Pappaaskja sem inniheldur 30 eða 90 tuggutöflur.

Hver þynnupakkning inniheldur 10 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frakkland
Sími: +800 35 22 11 51
Netfang: pharmacovigilance@ceva.com

Framleiðandi sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frakkland

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

17. Aðrar upplýsingar

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 ógegndræpur fyrir vatni eykur blokkun á flutningi Na^+ og Cl^- úr holini yfir í millifrumurými jónaþéttni í holi lykkjunnar og myndar ofþrýsting í millifrumurými nýrnamergsins (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 míkrog/l) og eftir fóðrun (2.221 míkrog/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).