

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Isemid, 1 mg närimistabletid koertele (2,5...11,5 kg)

Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (>11,5...23 kg)

Isemid, 4 mg närimistabletid koertele (>23...60 kg)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab:

Toimeaine:

Isemid 1 mg 1 mg torasemiidi

Isemid 2 mg 2 mg torasemiidi

Isemid 4 mg 4 mg torasemiidi

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Pikliku kujuga, pruunid poolitusjoonega tabletid. Tableti saab jagada kaheks võrdseks osaks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Koer.

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Kongestiivse südamepuudulikkusega seotud kliiniliste tunnuste, sealhulgas kopsuturse raviks koertel.

4.3 Vastunäidustused

Mitte kasutada neerupuudulikkuse korral.

Mitte kasutada dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni korral.

Mitte kasutada samaaegselt koos teiste lingudiureetikumidega.

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esialgset/säilitusannust võib ajutiselt suurendada, kui kopsuturse muutub tõsisemaks, st. jõuab alveolaarse turse staadiumisse (vt lõik 4.9).

4.5 Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Erakorralist ravi vajavatel ägeda kopsutursega koertel tuleks enne suukaudse diureetikumravi alustamist kaaluda süstitavate ravimite kasutamist.

Korduval manustamisel võib torasemiidi diureetiline vastus ajaga suurened, seda eriti manustamisel annustes, mis on suuremad kui 0,2 mg/kg päevas. Seetõttu tuleb looma seisundit sagedamini jälgida.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb vastavalt vastutava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule hinnata regulaarsete intervallidega neerufunktsiooni (vere urea ja kreatiniini ning uriinis valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine), hüdratsioonistaatust ja elektrolüütide sisaldust seerumis (vt ka Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.3 ja 4.6).

Ettevaatlik peab olema torasemiidi kasutamisel diabetes mellitus'e korral. Diabeediga loomadel on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal jälgida glükeemiat. Koertel, kellel on elektrolüütide ja/või vee tasakaalu häired, tuleks need korrigeerida enne torasemiidiravi alustamist.

Kuna torasemiid suurendab janu, siis peab ravi saavatel koertel olema vaba juurdepääs värsketele joogiveele.

Söögiisu vähenemise ja/või oksendamise ja/või letargia korral või ravi kohandamisel tuleks hinnata neerufunktsiooni (verest urea ja kreatiniini ning uriinist valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine).

Kliiniline välikatse näitas, et Isemid on tõhus esmavaliku ravim. Selles uuringus ei hinnatud alternatiivse lingudiureetikumi asendamist selle veterinaarravimiga, seetõttu võib sellise muudatuse teha ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Ravimi ohutust ja tõhusust alla 2,5 kg kaaluvatel koertel ei ole hinnatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Tabletid on maitsestatud.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

See veterinaarravim võib allaneelamisel põhjustada suurenenud urineerimist, janu ja/või seedehäireid ja/või vererõhu langust ja/või dehüdratsiooni. Vältimaks laste juurdepääsu ravimile, tuleb kõik poolikud tabletid panna tagasi blisterpakendisse ning originaalkarpi. Juhuslikul ravimi allaneelamisel, eriti kui ravimit on alla neelanud laps, pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Veterinaarravim võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone (allergiat) inimestel, kes on torasemiidi suhtes ülitundlikud. Inimesed, kes on torasemiidi, sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Allergianähtude ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole ning näidake pakendi infolehte.

Pärast kasutamist pesta käed.

4.6 Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Kliinilises välikatses täheldati väga sageli neerupuudulikkust, neerunäitajate ja hemokontsentratsiooni tõusu ning muutusi elektrolüütide (kloriidi, naatriumi, kaaliumi, fosfori, magneesiumi ja kaltsiumi) tasakaalus.

Sageli täheldati järgmiseid kliinilisi tunnuseid: episoodilised seedehäired nagu oksendamine ja kõhulahtisus, dehüdratsioon, polüuuria, polüdipsia, uriinipidamatus, anoreksia, kaalukadu ja letargia.

Prekliinilistes uuringutes, kus soovitatud annuses torasemiidi manustati tervetele koertele, täheldati ka teisi torasemiidi farmakoloogilise toimega kooskõlas olevaid toimeid, nagu suuõõne limaskestast kuivus, glükoosi ja aldosterooni kontsentratsiooni pöördumise suurenemine vereseerumis, uriini erikaalu vähenemine ja uriini pH suurenemine.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7 Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega on näidanud maternotoksiliste annuste juures fetotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus ei ole tiinuse ja laktatsiooni perioodil ning suguloomadel piisavalt tõestatud, seetõttu ei ole selle kasutamine neil loomadel soovitatav.

4.8 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamisel lingudiureetikumide ja MSPVRga võib natriureetiline vastus väheneda.

Samaaegne kasutamine MSPVRga, aminoglükosiididega või tsefalosporiinidega võib suurendada nende ravimite nefro- ja/või ototoksilisuse riski.

Torasemiid võib antagoniseerida suukaudsete hüpoplükeemiliste ainete toimet.

Torasemiid võib suurendada sulfoonamiidide allergia riski.

Koosmanustamine kortikosteroididega võib suurendada kaaliumi kadu.

Manustamisel koos afoteritsiin B-ga on täheldatud suurenenud nefrotoksilisuse riski ja elektrolüütide taskaaluhairete süvenemist.

Torasemiidi manustamisel koos digoksiiniga ei ole farmakokineetilisi koostoimeid kirjeldatud, kuid hüpokaleemia võib soodustada digitaalse preparaadi põhjustatud arütmiaid.

Torasemiid võib vähendada salitsülaatide eritumist neerude kaudu, suurendades toksilisuse riski.

Ettevaatlik peab olema ka torasemiidi manustamisel koos teiste ulatuslikult vereplasma valkudega seonduvate veterinaarravimitega. Kuna valkudega seondumine soodustab torasemiidi eritumist neerude kaudu, võib seondumise vähenemine, kui seondumiskoha on hõivanud teine veterinaarravim, põhjustada diureetilise toime vähenemist.

Torasemiidi samaaegne manustamine koos teiste veterinaarravimitega, mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 perekondade 3A4 (nt enalapriil, buprenorfiin, doksütsükliin, tsüklosporiin) ja 2E1 poolt (isofluraan, sevofluraan, teofülliin) võib vähendada nende kliirensit süsteemsest vereringest. Koosmanustamine torasemiidiga võib antihüpertensiivsete veterinaarravimite, eriti angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimet suurendada.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Soovituslik esialgne/säilitusannus on 0,13...0,25 mg torasemiidi kg kehamassi kohta üks kord päevas. Mõõduka või raske kopsuturse korral võib annust vajadusel suurendada maksimaalse annuseni 0,4 mg/kg kehamassi kohta üks kord päevas.

Annuseid, mis on suuremad või võrdsed annusega 0,26 mg/ kg, tohib manustada järjest maksimaalselt 5 päeva. Selle perioodi lõppedes tuleb annust säilitusannuseni vähendada. Loomaarst peaks looma seisundit paari päeva pärast uuesti hindama.

Järgnevas tabelis on toodud annuse kohandamise skeem soovitusliku annuse vahemikus 0,13...0,4 mg/kg päevas.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate Isemid tablettide arv ja tugevus	
	Esialgne/säilitusannus (0,13 kuni 0,25 mg/kg päevas)	Ajutine suurem annus (0,26 kuni 0,40 mg/kg päevas)
	1 mg	
2,5 kuni 4	½	1
>4 kuni 6	1	1 + ½
>6 kuni 8	1 kuni 1 + ½	2 kuni 2 + ½
>8 kuni 11,5	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	2 mg	
>11,5 kuni 15	1 kuni 1 + ½	2
>15 kuni 23	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	4 mg	
>23 kuni 30	1 kuni 1 + ½	2
>30 kuni 40	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
>40 kuni 60	2 kuni 2 + ½	3 kuni 4

Patsiendi heaolu tagamiseks tuleks annust kohandada pidades silmas neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu. Kui kongestiivse südamepuudulikkuse nähud on kontrolli alla saadud ja patsient on stabiilne, kuid pikaajaline diureetikumiravi on vajalik, siis tuleb jätkata madalaima toimiva annusega.

Kui koer ei võta tabletti vabatahtlikult, siis võib seda manustada ka koos toiduga või otse suhu.

4.10 Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Tervetele koertele 3- ja 5-kordse maksimaalse annuse manustamisel 5 järjestikusel päeval, millele järgnes 177 3- ja 5-kordse maksimaalse soovitusliku säilitusannuse igapäevast manustamist, täheldati lisaks soovitusliku annuse manustamisel esinevatele toimetele (vt lõik 4.6) histopatoloogilisi muutusi neerudes (interstitsiaalne põletik, neerutorukeste laienemine ja subkapsulaarsed tsüstid). Neerumuutused olid 28 päeva pärast ravi lõppemist endiselt nähtavad. Neerumuutuste mikroskoopilised nähud viitavad jätkuvalle paranemisprotsessile. Need neerumuutused tulenevad tõenäoliselt ravimi farmakodünaamilisest mõjust (diurees) ja neid ei seostata glomeruloskleroosi ega interstitsiaalse fibroosiga. Koertel, kes said ravimit 5-kordses maksimaalses soovitatavas terapeutilises annuses, täheldati annusest sõltuvaid mööduvaid muutusi neerupealistes, sealhulgas minimaalset kuni mõõdukat reaktiivset hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis on oletatavalt seotud suurenenud aldosteroonitootmisega. Täheldati albumiini kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Mõnedel loomade täheldati pärast 5-kordse maksimaalse soovitusliku annuse manustamist muutusi EKGs (P-saki ja/või QT-intervalli suurenemine), millega ei kaasnenud kliinilisi tunnuseid. Välistada ei saa selle põhjuslikku seost vereplasma elektrolüütide taseme muutustega.

Tervetel koertel täheldati pärast 3- ja 5-kordse maksimaalse terapeutilise annuse manustamist söögiisu vähenemist, mis mõnel juhul tõi kaasa kaalu vähenemise.

Üleannustamise korral otsustab vastutav loomaarst ravi vastavalt haigusnähtudele.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Ei rakendata.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: Südameveresoonkond, Henle lingu diureetikumid, kombineerimata sulfoonamiidid

ATCvet kood: QC03CA04

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Torasemiid kuulub lingudiureetikumide püridiin-3-sulfonüüluurea klassi, mida kutsutakse ka Henle lingu diureetikumideks. Torasemiidi keemiline struktuur jääb lingudiureetikumide (nagu furosemiid) ja Cl^- kanalite blokaatorite vahele.

Torasemiidi peamine toimekoht on Henle lingu jäme ülenev osa, kus see reageerib luminaalsel membraanil (uriini poolisel küljel) paikneva $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kandjaga ja blokeerib naatriumi ja kloori aktiivse tagasiimendumise. Seetõttu on torasemiidi diureetiline aktiivsus seotud rohkem selle uriiniga eritumisega kui veres oleva kontsentratsiooniga.

Kuna Henle lingu ülenev osa on veele läbimatu, suurendab sümptordi inhibeerimine ($\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ valendikust interstitsiaalsesse ruumi liikumise inhibeerimine) valendikus ionide kontsentratsioone ning muudab medullaarse intersiitsiumi hüpertooniliseks. See omakorda inhibeerib vee tagasiimendumist kogumistorukestest ja suurendab luminaalse vee hulka.

Torasemiid tekitab olulise annusest sõltuva uriinihulga suurenemise ja soodustab naatriumi ja kaaliumi uriiniga eritumist. Torasemiidi diureetiline toime on tugevam ja pikaajalisem kui furosemiidil.

5.2 Farmakokineetilised andmed

Koertel oli pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta ühekordset intravenooset manustamist keskmine kogukliirens 22,1 mL/h/kg, keskmine jaotusruumala 166 mL/kg ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 6 tundi. Pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta suukaudset manustamist on absoluutne biosaadavus plasmakontsentratsiooni põhjal umbes 99% ja uriinikontsentratsiooni põhjal 93%.

Söötmine suurendas torasemiidi $\text{AUC}_{0-\infty}$ väärtust 37% ja viivitas vähesel määral $T_{\max}$ väärtust, kuid maksimaalsed kontsentratsioonid ($C_{\max}$) on paastunud ja söönud koertel peaaegu samad (vastavalt 2015 µg/L vs 2221 µg/L). Lisaks on nii söönud kui ka paastunud loomadel torasemiidi diureetiline toime sarnane. Seepärast võib seda veterinaarravimit manustada nii koos toiduga kui ka ilma toiduta.

Koertel on plasmavalkudega seonduvus >98%.

Suur osa annusest (umbes 60%) eritub uriiniga muutumatul kujul. Uriiniga erituva torasemiidi osakaal on nii paastunud kui ka söönud loomadel sarnane (vastavalt 61% vs 59%).

Uriinist on tuvastatud kaks metaboliiti (dealküleeritud ja hüdroksüleeritud metaboliidid). Ravimit metaboliseerivad maksa tsütokroomi P450 perekonnad 3A4 ja 2E1 ning vähemal määral 2C9.

Igapäevasel suukaudsel manustamisel 10 järjestikusel päeval sõltumata annusest (vahemikus 0,1 kuni 0,4 mg/kg) torasemiidi akumulierumist ei täheldatud, isegi kui annus oli proportsionaalselt veidi suurem.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon (K30)

Maitseaine seamaksa pulber

Kokkupressitud suhkur

Krospovidoon (tüüp B)

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei rakendata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral. Juhusliku allaneelamise vältimiseks hoidke tablette loomadele kättesaamatus kohas.

6.5 Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Polüamiidist/alumiiniumist/PVC-st blisterpakend, mis on termiliselt suletud alumiiniumfooliumiga (iga blister sisaldab 10 tabletti) ja pakendatud pappkarpi.

Kõik ravimitugevused on saadaval järgmiste pakendi suurustena:

Pakendis on 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/18/232/001 – 006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 09/01/2019

10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudeac
Prantsusmaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID

Ei rakendata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (30 tabletti)

Pappkarp (90 tabletti)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Isemid 1 mg närimistabletid koertele (2,5...11,5 kg)

Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (>11,5...23 kg)

Isemid 4 mg närimistabletid koertele (>23...60 kg)

torasemiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks närimistablett sisaldab:

1 mg torasemiidi

2 mg torasemiidi

4 mg torasemiidi

3. RAVIMVORM

Närimistablett

4. PAKENDI SUURUS(ED)

30 närimistabletti

90 närimistabletti

5. LOOMALIIGID

Koer

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne manustamine.

8. KEELUAEG

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {kuu/aasta}

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral. Hoida loomadele kättesaamatus kohas.

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

17. TOOTJAPOOLNE PARTII NUMBER

Lot {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Isemid 1 mg närimistabletid
Isemid 2 mg närimistabletid
Isemid 4 mg närimistabletid
torasemiid



2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI



3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

Isemid, 1 mg närimistabletid koertele (2,5...11,5 kg)

Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (>11,5...23 kg)

Isemid, 4 mg närimistabletid koertele (>23...60 kg)

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

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

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudeac
Prantsusmaa

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

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Isemid, 1 mg närimistabletid koertele (2,5...11,5 kg)

Isemid, 2 mg närimistabletid koertele (>11,5...23 kg)

Isemid, 4 mg närimistabletid koertele (>23...60 kg)

Torasemiid

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks närimistablett sisaldab:

Toimeaine:

Isemid 1 mg	1 mg torasemiidi
Isemid 2 mg	2 mg torasemiidi
Isemid 4 mg	4 mg torasemiidi

Närimistabletid on pruuni värvi ja pikliku kujuga ning neid saab jagada kaheks võrdseks osaks.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Kongestiivse südamepuudulikkusega seotud kliiniliste tunnuste, sealhulgas kopsuturse raviks koertel.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada neerupuudulikkuse korral.

Mitte kasutada dehüdratsiooni, hüpovoleemia või hüpotensiooni korral.
Mitte kasutada samaaegselt koos teiste lingudiureetikumidega.
Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

6. KÕRVALTOIMED

Kliinilises välikatses täheldati väga sageli neerupuudulikkust, neerunäitajate ja hemokontsentratsiooni ajutist tõusu ning muutusi elektrolüütide (kloriidi, naatriumi, kaaliumi, fosfori, magneesiumi ja kaltsiumi) tasakaalus.

Sageli täheldati järgmiseid kliinilisi tunnuseid: episoodilised sedehyäired nagu oksendamine ja kõhulahtisus, dehüdratsioon, polüuuria, polüdipsia, uriinipidamatus, anoreksia, kaalukadu ja letargia.

Prekliinilistes uuringutes, kus soovitatud annuses torasemiidi manustati tervetele koertele, täheldati ka teisi torasemiidi farmakoloogilise toimega kooskõlas olevaid toimeid, nagu suuõõne limaskesta kuivus, glükoosi ja aldosterooni kontsentratsiooni ajutine suurenemine vereseerumis, uriini erikaalu vähenemine ja uriini pH suurenemine.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Koer.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA -MEETOD

Suukaudne manustamine.

Soovituslik esialgne/säilitusannus on 0,13...0,25 mg torasemiidi kg kehamassi kohta üks kord päevas. Mõõduka või raske kopsuturse korral võib annust vajadusel suurendada maksimaalse annuseni 0,4 mg/kg kehamassi kohta üks kord päevas.

Annuseid, mis on suuremad või võrdsed annusega 0,26 mg/ kg, tohib manustada järjest maksimaalselt 5 päeva. Selle perioodi lõppedes tuleb annust säilitusannuseni vähendada. Loomaarst peaks looma seisundit paari päeva pärast uuesti hindama.

Järgnevas tabelis on toodud annuse kohandamise skeem soovitusliku annuse vahemikus 0,13...0,4 mg/kg päevas.

Koera kehamass (kg)	Manustatavate Isemid tablettide arv ja tugevus	
	Esialgne/säilitusannus (0,13 kuni 0,25 mg/kg päevas)	Ajutine suurem annus (0,26 kuni 0,40 mg/kg päevas)
	1 mg	
2,5 kuni 4	½	1
>4 kuni 6	1	1 + ½
>6 kuni 8	1 kuni 1 + ½	2 kuni 2 + ½
>8 kuni 11,5	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	2 mg	
>11,5 kuni 15	1 kuni 1 + ½	2
>15 kuni 23	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
	4 mg	
>23 kuni 30	1 kuni 1 + ½	2
>30 kuni 40	1 + ½ kuni 2	2 + ½ kuni 3
>40 kuni 60	2 kuni 2 + ½	3 kuni 4

Patsiendi heaolu tagamiseks tuleks annust kohandada pidades silmas neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu. Kui kongestiivse südamepuudulikkuse nähud on kontrolli alla saadud ja patsient on stabiilne, kuid pikaajaline diureetikumravi on vajalik, siis tuleb jätkata madalaima toimiva annusega.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Kui koer ei võta tabletti vabatahtlikult, siis võib seda manustada ka koos toiduga või otse suhu.

10. KEELUAEG

Ei rakendata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Järelejäänud tabletiosad tuleb säilitada blisterpakendis ja kasutada ära järgmisel manustamiskorral. Juhusliku allaneelamise vältimiseks hoidke tablette loomadele kättesaamatus kohas.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esialgset/säilitusannust võib ajutiselt suurendada, kui kopsuturse muutub tõsisemaks, st. jõuab alveolaarse turse staadiumisse (vt lõik "Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja -meetod").

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Erakorralist ravi vajavatel ägeda kopsutursega koertel tuleks enne suukaudse diureetikumravi alustamist kaaluda süstitavate ravimite kasutamist.

Korduval manustamisel võib torasemiidi diureetiline vastus ajaga suurenedada, seda eriti manustamisel annustes, mis on suuremad kui 0,2 mg/kg päevas. Seetõttu tuleb looma seisundit sagedamini jälgida.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb vastavalt vastutava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule hinnata regulaarsete intervallidega neerufunktsiooni (vere urea ja kreatiniini ning uriinis valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine), hüdratsioonistaatust ja elektrolüütide sisaldust seerumis (vt ka lõik "Vastunäidustused" ja "Kõrvaltoimed").

Ettevaatlik peab olema torasemiidi kasutamisel diabetes mellitus'e korral. Diabeediga loomadel on soovitatav enne ravi alustamist ja ravi ajal jälgida glükeemiat. Koertel, kellel on elektrolüütide ja/või vee tasakaalu häired, tuleks need korrigeerida enne torasemiidiravi alustamist.

Kuna torasemiid suurendab janu, siis peab ravi saavatel koertel olema vaba juurdepääs värsketele joogiveele.

Söögiisu vähenemise ja/või oksendamise ja/või letargia korral või ravi kohandamisel tuleks hinnata neerufunktsiooni (verest urea ja kreatiniini ning uriinist valgu ja kreatiniini suhte (UPC) määramine).

Kliiniline välikatse näitas, et Isemid on tõhus esmavaliku ravim. Selles uuringus ei hinnatud alternatiivse lingudiureetikumi asendamist selle veterinaarravimiga, seetõttu võib sellise muudatuse teha ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Ravimi ohutust ja tõhusust alla 2,5 kg kaaluvatel koertel ei ole hinnatud. Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Tabletid on maitsestatud.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

See veterinaarravim võib allaneelamisel põhjustada suurenenud urineerimist, janu ja/või seedehäireid ja/või vererõhu langust ja/või dehüdratsiooni. Vältimaks laste juurdepääsu ravimile, tuleb kõik poolikud tabletid panna tagasi blisterpakendisse ning originaalkarpi.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel, eriti kui ravimit on alla neelanud laps, pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Veterinaarravim võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone (allergiat) inimestel, kes on torasemiidi suhtes ülitundlikud. Inimesed, kes on torasemiidi, sulfoonamiidide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes ülitundlikud, peaksid kokkupuudet veterinaarravimiga vältima. Allergianähtude ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole ning näidake pakendi infolehte.

Pärast kasutamist pesta käed.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottide ja küülikutega on näidanud maternotoksiliste annuste juures fetotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus ei ole tiinuse ja laktatsiooni perioodil ning suguloomadel piisavalt tõestatud, seetõttu ei ole selle kasutamine neil loomadel soovitatav.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamisel lingudiureetikumide ja MSPVRga võib natriureetiline vastus väheneda.

Samaaegne kasutamine MSPVRga, aminoglükosiididega või tsefalosporiinidega võib suurendada nende ravimite nefro- ja/või ototoksilisuse riski.

Torasemiid võib antagoniseerida suukaudsete hüpopglükeemiliste ainete toimet.

Torasemiid võib suurendada sulfoonamiidide allergia riski.

Koosmanustamine kortikosteroididega võib suurendada kaaliumi kadu.

Manustamisel koos afoteritsiin B-ga on täheldatud suurenenud nefrotoksilisuse riski ja elektrolüütide taskaalu häirete süvenemist.

Torasemiidi manustamisel koos digoksiiniga ei ole farmakokineetilisi koostoimeid kirjeldatud, kuid hüpokaleemia võib soodustada digitaalsete preparaatide põhjustatud arütmiaid.

Torasemiid võib vähendada salitsülaatide eritumist neerude kaudu, suurendades toksilisuse riski.

Ettevaatlik peab olema ka torasemiidi manustamisel koos teiste ulatuslikult vereplasma valkudega seonduvate veterinaarravimitega. Kuna valkudega seondumine soodustab torasemiidi eritumist neerude kaudu, võib seondumise vähenemine, kui seondumiskoha on hõivanud teine veterinaarravim, põhjustada diureetilise toime vähenemist.

Torasemiidi samaaegne manustamine koos teiste veterinaarravimitega, mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 perekondade 3A4 (nt enalapriil, buprenorfiin, doksütsükliin, tsüklosporiin) ja 2E1 poolt (isofluraan, sevofluraan, teofülliin) võib vähendada nende kliirensit süsteemsest vereringest. Koosmanustamine torasemiidiga võib antihüpertensiivsete veterinaarravimite, eriti angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite toimet suurendada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Tervetele koertele 3- ja 5-kordse maksimaalse annuse manustamisel 5 järjestikusel päeval, millele järgnes 177 3- ja 5-kordse maksimaalse soovitusliku säilitusannuse igapäevast manustamist, täheldati lisaks soovitusliku annuse manustamisel esinevatele toimetele (vt lõik "Kõrvaltoimed") histopatoloogilisi muutusi neerudes (interstitsiaalne põletik, neerutorukeste laienemine ja subkapsulaarsed tsüstid). Neerumuutused olid 28 päeva pärast ravi lõppu endiselt nähtavad. Neerumuutuste mikroskoopilised nähud viitavad jätkuval paranemisprotsessile. Need neerumuutused tulenevad tõenäoliselt ravimi farmakodünaamilisest mõjust (diurees) ja neid ei seostata glomeruloskleroosi ega interstitsiaalse fibroosiga. Koertel, kes said ravimit 5-kordses maksimaalses soovitatavas terapeutilises annuses, täheldati annusest sõltuvaid mööduvaid muutusi neerupealistes, sealhulgas minimaalset kuni mõõdukat reaktiivset hüpertroofiat/hüperplaasiat, mis on oletatavalt seotud suurenenud aldosteroonitootmisega. Täheldati albumiini kontsentratsiooni tõusu vereseerumis. Mõnedel loomadel täheldati pärast 5-kordse maksimaalse soovitusliku annuse manustamist muutusi EKGs (P-saki ja/või QT-intervalli suurenemine), millega ei kaasnenud kliinilisi tunnuseid. Välistada ei saa selle põhjuslikku seost vereplasma elektrolüütide taseme muutustega. Pärast 3- ja 5-kordse maksimaalse terapeutilise annuse manustamist tervetele koertele täheldati söögiisu vähenemist, mis mõnel juhul tõi kaasa kaalu vähenemise.

Üleannustamise korral otsustab vastutav loomaarst ravi vastavalt haigusnähtudele.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmel tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

15. LISAINFO

Pakendi suurused

Iga blister sisaldab 10 tabletti. Blistrid on pakendatud pappkarpi.

Kõik ravimitugevused on saadaval 30 ja 90 tabletiga pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Farmakodünaamilised omadused

Torasemiid kuulub lingudiureetikumide püridiin-3-sulfonüüluurea klassi, mida kutsutakse ka Henle lingu diureetikumideks. Torasemiidi keemiline struktuur jääb lingudiureetikumide (nagu furosemiid) ja Cl⁻kanalite blokaatorite vahele.

Torasemiidi peamine toimekoht on Henle lingu jäme ülenev osa, kus see reageerib luminaalsel membraanil (uriini poolisel küljel) paikneva Na⁺-K⁺-2Cl⁻ kandjaga ja blokeerib naatriumi ja kloori aktiivse tagasiimendumise. Seetõttu on torasemiidi diureetiline aktiivsus seotud rohkem selle uriinga eritumise kui veres oleva kontsentratsiooniga. Kuna Henle lingu ülenev osa on veele läbimatu, suurendab sümptordi inhibeerimine (Na⁺-Cl⁻ valendikust interstitsiaalsesse ruumi liikumise inhibeerimine) valendikus ionide kontsentratsioone ning muudab medullaarse intersiitsiumi hüpertooniliseks. See omakorda inhibeerib vee tagasiimendumist kogumistorukestest ja suurendab luminaalse vee hulka.

Torasemiid tekitab olulise annusest sõltuva uriinihulga suurenemise ja soodustab naatriumi ja kaaliumi uriiniga eritumist. Torasemiidi diureetiline toime on tugevam ja pikaajalisem kui furosemiidil.

Farmakokineetilised andmed

Koortel oli pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta ühekordset intravenooset manustamist keskmine kogukliirens 22,1 mL/h/kg, keskmine jaotusruumala 166 mL/kg ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 6 tundi. Pärast 0,2 mg torasemiidi/kg kehamassi kohta suukaudset manustamist on absoluutne biosaadavus plasmakontsentratsiooni põhjal umbes 99% ja uriinikontsentratsiooni põhjal 93%.

Söötmine suurendas torasemiidi AUC_{0-∞} väärtust 37% ja viivitas vähesel määral T_{max} väärtust, kuid maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}) on paastunud ja söönud koortel peaaegu samad (vastavalt 2015 µg/L vs 2221 µg/L). Lisaks on nii söönud kui ka paastunud loomadel torasemiidi diureetiline toime sarnane. Seepärast võib seda veterinaarravimit manustada nii koos toiduga kui ka ilma toiduta.

Koortel on plasmavalkudega seonduvus >98%.

Suur osa annusest (umbes 60%) eritub uriiniga muutumatul kujul. Uriiniga erituva torasemiidi osakaal on nii paastunud kui ka söönud loomadel sarnane (vastavalt 61% vs 59%).

Uriinist on tuvastatud kaks metaboliiti (dealküleeritud ja hüdroksüleeritud metaboliidid). Ravimit metaboliseerivad maksa tsütokroomi P450 perekonnad 3A4 ja 2E1 ning vähemal määral 2C9.

Igapäevasel suukaudsel manustamisel 10 järjestikusel päeval sõltumata annusest (vahemikus 0,1 kuni 0,4 mg/kg) torasemiidi akumulierumist ei täheldatud, isegi kui annus oli proportsionaalselt veidi suurem.