

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN

Isemid 1 mg tuggtabletter för hund (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg tuggtabletter för hund (> 11,5 - 23 kg)

Isemid 4 mg tuggtabletter för hund (> 23 - 60 kg)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tuggtablett innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

Isemid 1 mg torasemid 1 mg

Isemid 2 mg torasemid 2 mg

Isemid 4 mg torasemid 4 mg

Hjälpämne(n):

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Avlång, brun tablett med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Hund

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

För behandling av kliniska tecken relaterade till hjärtsvikt hos hund, inkluderat lungödem.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid njursvikt.

Använd inte vid dehydrering, hypovolemi eller hypotension.

Använd inte samtidigt med andra loopdiuretika.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Den initiala dosen eller underhållsdosen kan tillfälligt höjas när graden av lungödem ökar, t.ex. när alveolärt ödem utvecklas (se avsnitt 4.9).

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Hos hundar som uppvisar akut lungödem som kräver intensivvård bör användning av injicerbara läkemedel övervägas innan oral behandling med diuretika påbörjas.

Njurfunktion (mätning av urea och kreatinin i blodet, protein:kreatinin kvot i urin (UPC)), vätskebalans samt elektrolytnivåer i serum bör kontrolleras före och under behandling med mycket regelbundna intervaller i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Det diuretiska svaret på torasemid kan öka över tid vid upprepad dosering, särskilt vid doser högre än 0,2 mg per kg och dag, därför bör tätare kontroller övervägas.

Torasemid ska användas med försiktighet vid diabetes mellitus. Kontroll av glukoshalten i blodet hos djur med diabetes rekommenderas före och under behandling. Korrigering av en redan existerande elektrolytrubbning och/eller rubbad vätskebalans bör göras innan behandling med torasemid sätts in.

Hunden bör ha fri tillgång till friskt vatten eftersom torasemid ger ökad törst.

Vid nedsatt aptit och/eller kräkning och/eller slöhet eller vid dosjustering bör njurfunktion (urea och kreatinin i blodet såväl som protein:kreatinin kvot i urinen (UPC)) kontrolleras.

Effekten av Isemid som förstahandsbehandling har visats i en klinisk fältstudie. Byte från ett annat loopdiuretika till detta läkemedel har inte utvärderats och ett sådant byte bör endast göras i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Säkerhet och effekt av detta läkemedel har inte utvärderats hos hundar som väger mindre än 2,5 kg. Användning till dessa djur bör endast göras i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Tabletterna är smaksatta.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Detta läkemedel kan ge ökad urinering, törst och/eller störningar i mag-tarmkanalen och/eller hypotension och/eller dehydrering vid intag. Oanvända tablettdelar ska läggas tillbaka i blisterkartan och sedan i originalkartongen för att förhindra åtkomlighet för barn. Vid oavsiktligt intag, speciellt av barn, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Detta läkemedel kan orsaka överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) hos personer som är överkänsliga mot torasemid. Personer med känd överkänslighet mot torasemid, mot andra sulfonamider eller något av hjälpämnen ska undvika kontakt med läkemedlet. Om du utvecklar symtom på allergi uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Tvätta händerna efter användning.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Nedsatt njurfunktion, ökning av renala blodparametrar, koncentration av blodet och förändringar i elektrolytnivåerna (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, kalcium) var mycket vanligt förekommande i en klinisk fältstudie.

Följande kliniska symtom var vanligt förekommande: tillfälliga symtom från mag-tarmkanalen såsom kräkning och diarré, dehydrering, ökad urinering, ökad törst, urinläckage, aptitlöshet, vikt förlust och slöhet.

Andra effekter förenliga med den farmakologiska aktiviteten hos torasemid observerades i pre-kliniska studier på friska hundar vid rekommenderad dos, dvs muntorrhet, reversibel ökning av glukos- och aldosteronkoncentrationen i serum, minskning av urinens specifika vikt (densitet) och ökning av urinens pH.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Studier på försöksdjur (råtta och kanin) har visat på fosterskadande effekter vid doser som är toxiska för moderdjuret.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation hos hund. Användning av läkemedlet rekommenderas därför inte under dräktighet och laktation och inte heller till avelsdjur.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av loopdiuretika och NSAID kan resultera i ett minskat natriuretiskt svar.

Samtidig användning av NSAID, aminoglykosider eller cefalosporiner kan öka risken för nefrotoxicitet och ototoxicitet av dessa läkemedel.

Torasemid kan motverka effekten av orala hypoglykemiska läkemedel.

Torasemid kan öka risken för sulfonamidallergi.

Vid samtidig administrering av kortikosteroider kan effekterna av kaliumförlust förstärkas.

Vid samtidig administrering av amfotericin B, kan ökad risk för nefrotoxicitet och ökning av elektrolytrubbning observeras.

Efter samtidig administrering av torasemid och digoxin har inga farmakokinetiska interaktioner rapporterats, dock kan hypokalemi förstärka arytmier som inducerats av digoxin.

Torasemid kan minska utsöndringen av salicylater via njurarna, vilket leder till ökad risk för toxicitet.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av torasemid tillsammans med andra höggradigt plasmaproteinbundna läkemedel. Eftersom proteinbindning underlättar utsöndring av torasemid via njurarna, kan en minskning av bindningen på grund av konkurrens från ett annat läkemedel orsaka diuretisk resistens.

Samtidig administrering av torasemid med andra läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-familjen 3A4 (t ex enalapril, buprenorfin, doxycyklin, ciklosporin) och 2E1 (isofluran, sevofluran, teofyllin) kan minska deras eliminering från den systemiska cirkulationen.

Effekten av blodtryckssänkande läkemedel, särskilt ACE-hämmare kan förstärkas vid samtidig administrering av torasemid.

4.9 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Den rekommenderade startdosen/underhållsdosen är 0,13 till 0,25 mg torasemid per kg kroppsvikt och dag, en gång dagligen.

Vid måttligt till gravt lungödem kan denna dos, om det anses nödvändigt, höjas upp till maximal dos 0,4 mg per kg kroppsvikt och dag, en gång dagligen.

Doser från 0,26 mg/kg och däröver bör endast administreras under maximalt 5 dygn.

Efter denna period bör dosen minskas till underhållsdosen och hunden bör bedömas av en veterinär inom några dagar.

Följande tabell visar dosjusteringsschema inom det rekommenderade dosintervallet från 0,13 till 0,4 mg per kg och dag.

Hundens kroppsvikt (kg)	Antal och styrka på Isemid tabletter som ska administreras	
	Start/Underhållsdos (0,13 till 0,25 mg/kg/dag)	Tillfällig högre dos (0,26 till 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 till 4	½	1
> 4 till 6	1	1 ½
> 6 till 8	Från 1 till 1 ½	Från 2 till 2 ½
> 8 till 11,5	Från 1 ½ till 2	Från 2½ till 3
	2 mg	
> 11,5 till 15	Från 1 till 1 ½	2
> 15 till 23	Från 1 ½ till 2	Från 2 ½ till 3
	4 mg	
> 23 till 30	Från 1 till 1 ½	2
> 30 till 40	Från 1 ½ till 2	Från 2 ½ till 3
> 40 till 60	Från 2 till 2 ½	Från 3 till 4

Dosering ska anpassas för att bibehålla patientens välbefinnande med beaktande av njurfunktion och elektrolytstatus. Om långvarig diuretikabehandling med detta läkemedel krävs ska behandlingen fortsätta vid den lägsta effektiva dosen när tecken på kronisk hjärtsvikt är under kontroll och patienten är stabil.

Tabletten kan ges tillsammans med mat eller direkt i munnen om den inte tas spontant av hunden.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Efter administrering av 3 till 5 gånger den maximala dosen under 5 på varandra följande dagar följt av administrering av 3 till 5 gånger den hösta rekommenderade dosen för underhållsbehandling under 177 dagar till friska hundar sågs histopatologiska förändringar i njurarna (interstitiell inflammation, utvidgning av njurtubuli och subkapsulära cystor) utöver de effekter som observerades efter administrering av rekommenderad dos (se avsnitt 4.6). Förändringarna i njurarna kvarstod 28 dagar efter avslutad behandling. Den mikroskopiska bilden av skadorna antyder en pågående reparationsprocess. Dessa skador kan sannolikt anses vara ett resultat av den farmakodynamiska effekten (diures) och var inte kopplade till några bevis för glomeruliskleros eller interstitiell fibros. En övergående dosberoende förändring i binjurarna, som yttrar sig som en lindrig till måttlig reaktiv hypertrofi/hyperplasi och som antagligen är kopplad till hög produktion av aldosteron, observerades hos hundar som behandlades med upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen. En ökning av albuminkoncentrationen i serum observerades. EKG förändringar (ökning av P-vågen och/eller QT intervall) utan kliniska symtom observerades hos några djur efter administrering av 5 gånger högsta rekommenderade dos. Samband med förändringar i plasmaelektrolytvärden kan inte uteslutas.

Efter administrering av 3 till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen till friska hundar sågs en minskning av aptit som ledde till vikt förlust i några fall.

Vid överdosering kan symtomatisk behandling ordinerats av ansvarig veterinär baserat på de kliniska tecken som ses.

4.11 Karenstid(er)

Ej relevant.

5. FARMAKOLOGISKA IMMUNOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärta och kretslopp, diuretika, loopdiuretika, sulfonamider.
ATCvet-kod: QC03CA04

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Torasemid är ett loopdiuretikum av klassen pyridin-3-sulfonylurea även kallat ”high-ceiling” diuretika. I sin kemiska struktur ligger torasemid mellan loopdiuretika (såsom furosemid) och kloridjonkanal blockerare.

Torasemid verkar huvudsakligen på den tjocka uppåtgående delen av Henles slynga där det påverkar $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ bäraren i det luminala membranet (urinsidan) och blockerar aktiv återabsorption av natrium- och kloridjoner. Den diuretiska effekten av torasemid korrelerar därför bättre med graden av torasemidutsöndring i urinen än med koncentrationen i blod. Eftersom den uppåtgående delen av Henles slynga är ogenomsläpplig för vatten kommer hämningen av natrium- och kloridjon transporten från lumen till det interstitiella utrymmet leda till ökad jonkoncentration i lumen och ett hypertont interstitium i njurmärken. Följaktligen kommer återupptaget av vatten från samlingsrören hämmas och vattenvolymen på den luminala sidan ökar.

Torasemid ger en signifikant, dosberoende ökning av urinflödet och utsöndring av natrium och kalium i urinen. Torasemid har en mer potent urindrivande effekt med längre varaktighet jämfört med furosemid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravenös enkeldos på 0,2 mg torasemid per kg kroppsvikt till hund, var den genomsnittliga totala elimineringen 22,1 ml per timme och kg, den genomsnittliga distributionsvolymen 166 ml per kg och den genomsnittliga halveringstiden omkring 6 timmar. Efter oral administrering av 0,2 mg torasemid per kg kroppsvikt, är den absoluta biotillgängligheten omkring 99% baserat på tidsdata från plasmakoncentration och 93% baserat på tidsdata från urinkoncentration.

Intag av föda ökade torasemid $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 37% och fördröjde $T_{\max}$ något men den maximala koncentrationen ($C_{\max}$) är ungefär lika vid både vid giva på fastande mage och vid giva i samband med intag av föda (2015 $\mu\text{g/l}$ respektive 2221 $\mu\text{g/l}$). Dessutom är den diuretiska effekten av torasemid ungefär densamma vid giva tillsammans med föda som vid giva på fastande mage. Följaktligen kan läkemedlet administreras antingen med eller utan mat.

Hos hund är plasmaproteinbindningen >98%.

En stor andel av dosen (omkring 60%) utsöndras via urin som oförändrat läkemedel. Andelen torasemid som utsöndras via urinen är ungefär densamma vid giva på fastande mage som vid giva tillsammans med mat (61% respektive 59%).

Två metaboliter (en dealkylerad och en hydroxylerad metabolit) har identifierats i urin.

Modersubstansen metaboliseras via levercytokrom P450-familjerna 3A4 och 2E1 samt i lägre grad av 2C9.

Ingen ackumulering av torasemid har observerats efter upprepad daglig administrering under 10 dagar, oavsett dosstorlek som administrerats (dosomfång från 0,1 - 0,4 mg per kg) även om en viss högdosproportionalitet kan ses.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos monohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K30)
Svinleverpulver
Maltodextrinsackaros
Krospovidon (typ B)
Magnesiumstearat

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Oanvända tabletdelar ska förvaras i blisterförpackningen och användas vid nästa administreringstillfälle.

Förvara tabletterna utom räckhåll för djur för att undvika oavsiktligt intag.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Blisterförpackning av polyamid/aluminium/PVC, termoförseglad med en aluminiumfolie (varje blister innehåller 10 tabletter) och förpackad i en pappkartong.

Alla tablettstyrkor är tillgängliga i följande förpackningsstorlekar:

Förpackning med 30 eller 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/18/232/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 09/01/2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrike

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER (MRL)

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Pappkartong (30 tabletter)

Pappkartong (90 tabletter)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN

Isemid 1 mg tugtabletter för hund (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg tugtabletter för hund (> 11,5 - 23 kg)

Isemid 4 mg tugtabletter för hund (> 23 - 60 kg)

torasemid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tugtablett innehåller:

1 mg torasemid

2 mg torasemid

4 mg torasemid

3. LÄKEMEDELSFORM

Tugtablett

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

30 tugtabletter

90 tugtabletter

5. DJURSLAG

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Ges via munnen.

8. KARENSTID(ER)

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Oanvända tablettedlar ska förvaras i blisterförpackningen och användas vid nästa administreringstillfälle.
Förvaras utom räckhåll för djur.

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Isemid 1 mg tuggtabletter

Isemid 2 mg tuggtabletter

Isemid 4 mg tuggtabletter

torasemid



2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING



3. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

5. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

Isemid 1mg tuggtabletter för hund (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg tuggtabletter för hund (> 11,5 - 23 kg)

Isemid 4 mg tuggtabletter för hund (> 23 - 60 kg)

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrike

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Isemid 1mg tuggtabletter för hund (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg tuggtabletter för hund (> 11,5 - 23 kg)

Isemid 4 mg tuggtabletter för hund (> 23 - 60 kg)

torasemid

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

En tuggtablett innehåller:

Aktiv(a) substans(er):

Isemid 1 mg	torasemid 1 mg
Isemid 2 mg	torasemid 2 mg
Isemid 4 mg	torasemid 4 mg

Tuggtablettarna är bruna, avlånga och kan delas i två lika stora delar.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

För behandling av symtom relaterade till hjärtsvikt hos hund, inkluderat lungödem.

5. KONTRAINDIKATIONER

Använd inte vid njursvikt.

Använd inte vid uttorkning, för låg blodvolym eller lågt blodtryck.

Använd inte samtidigt med andra urindrivande medel ur samma läkemedelsgrupp (loopdiuretika).

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

6. BIVERKNINGAR

Nedsatt njurfunktion, övergående ökning av njurblodparametrar, koncentration av blodet och förändringar i elektrolytnivåerna (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, kalcium) var mycket vanligt förekommande i en klinisk fältstudie.

Följande symtom var mycket vanligt förekommande: tillfälliga symtom från mag-tarmkanalen såsom kräkning och diarré, uttorkning, ökad uriner, ökad törst, urinläckage, aptitlöshet, viktörlust och slöhet.

Andra effekter som stämmer överens med de farmakologiska egenskaperna hos torasemid observerades i pre-kliniska studier på friska hundar vid rekommenderad dos, dvs muntorrhet, reversibel ökning av glukos- och aldosteronkoncentrationen i serum, minskning av urinens specifika vikt (densitet) och ökning av urinens pH.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Hund

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Ges via munnen.

Den rekommenderade startdosen/underhållsdosen är 0,13 till 0,25 mg torasemid per kg kroppsvikt och dag, en gång dagligen.

Vid måttligt till gravt lungödem kan denna dos, om det anses nödvändigt, höjas upp till maximal dos 0,4 mg per kg kroppsvikt och dag, en gång dagligen.

Doser från 0,26 mg/kg och däröver bör endast administreras under maximalt 5 dygn.

Efter denna period bör dosen minskas till underhållsdosen och hunden bör bedömas av en veterinär inom några dagar.

Följande tabell visar dosjusteringsschema inom det rekommenderade dosintervallet från 0,13 till 0,4 mg per kg och dag.

Hundens kroppsvikt (kg)	Antal och styrka på Isemid tabletter som ska administreras	
	Start/Underhållsdos (0,13 till 0,25 mg/kg/dag)	Tillfällig högre dos (0,26 till 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 till 4	½	1
> 4 till 6	1	1 ½
> 6 till 8	Från 1 till 1 ½	Från 2 till 2 ½
> 8 till 11,5	Från 1 ½ till 2	Från 2½ till 3
	2 mg	
> 11,5 till 15	Från 1 till 1 ½	2
> 15 till 23	Från 1 ½ till 2	Från 2 ½ till 3
	4 mg	
> 23 till 30	Från 1 till 1 ½	2
> 30 till 40	Från 1 ½ till 2	Från 2 ½ till 3
> 40 till 60	Från 2 till 2 ½	Från 3 till 4

Dosering ska anpassas för att bibehålla patients välbefinnande med beaktande av njurfunktion och elektrolytstatus. Om långvarig urindrivande behandling med detta läkemedel krävs ska behandlingen fortsätta vid den lägsta effektiva dosen, när tecken på kronisk hjärtsvikt är under kontroll och patienten är stabil.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Tabletten kan ges tillsammans med mat eller direkt i munnen om den inte tas spontant av hunden.

10. KARENSTID(ER)

Ej relevant.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oanvända tablettedelar ska förvaras i blisterförpackningen och användas vid nästa administreringstillfälle.

Förvara tabletterna utom räckhåll för djur för att undvika oavsiktligt intag.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Den inledande doseringen eller underhållsdoseringen kan tillfälligt ökas när lungödemet blir mer allvarligt, t.ex. när ut till lungblåsorna (alveolerna) (se avsnittet ”Dosering för varje djurslag, administreringsväg och administreringssätt.”)

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Hos hundar som uppvisar akut lungödem som kräver intensivvård bör användning av injicerbara läkemedel övervägas innan oral behandling med diuretika (urindrivande läkemedel) påbörjas. Njurfunktion (mätning av urea och kreatinin i blodet, protein:kreatinin kvot i urin (UPC)), vätskebalans och elektrolytnivåer i serum bör kontrolleras före och under behandling med mycket regelbundna intervaller i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning (se avsnitten Kontraindikationer och Biverkningar). Det diuretiska (urinutsöndrande) svaret på torasemid kan öka över tid vid upprepad dosering, särskilt vid doser högre än 0,2 mg per kg och dag, därför bör tätare kontroller övervägas.

Torasemid ska användas med försiktighet vid diabetes mellitus. Kontroll av blodglukosnivån hos djur med diabetes rekommenderas före och under behandling. Korrigering av en redan existerande elektrolytrubbning och/eller rubbad vätskebalans bör göras innan behandling med torasemid sätts in.

Hunden bör ha fri tillgång till friskt vatten eftersom torasemid ger ökad törst.

Vid nedsatt aptit och/eller kräkning och/eller slöhet eller vid dosjustering bör njurfunktion (urea och kreatinin i blodet såväl som protein:kreatinin kvot i urinen (UPC)) kontrolleras.

Effekten av Isemid som förstahandsbehandling har visats i en klinisk fältstudie. Byte från ett annat loopdiuretika till detta läkemedel har inte utvärderats och ett sådant byte bör endast göras i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Säkerhet och effekt av detta läkemedel har inte utvärderats hos hundar som väger mindre än 2,5 kg. Användning till dessa djur bör endast göras i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

Tabletterna är smaksatta.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Detta läkemedel kan ge ökad urinering, törst och/eller störningar i mag/tarmkanalen och/eller lågt blodtryck och/eller uttorkning vid intag. Oanvända tablettedelar ska läggas tillbaka i blisterkartan och sedan i originalkartongen för att förhindra åtkomlighet för barn. Vid oavsiktligt intag, speciellt av barn, uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten.

Detta läkemedel kan orsaka överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) hos personer som är överkänsliga mot torasemid. Personer med känd överkänslighet mot torasemid, mot andra sulfonamider eller något av hjälpämnen ska undvika kontakt med läkemedlet. Om du utvecklar symtom på allergi uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten. Tvätta händerna efter användning.

Dräktighet och digivning:

Studier på försöksdjur (råtta och kanin) har visat på fosterskadande effekter vid doser som är skadliga för moderdjuret.

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och digivning hos hund.

Användning av läkemedlet rekommenderas därför inte under dräktighet och digivning och inte heller till avelsdjur.

Andra läkemedel och Isemid:

Samtidig administrering av loopdiuretika och NSAID kan resultera i minskad utsöndring av natrium i urinen.

Samtidig användning av NSAID, aminoglykosider eller cefalosporiner kan öka risken för skadliga effekter på njurar och hörselorgan av dessa läkemedel.

Torasemid kan motverka effekten av orala blodsockersänkande läkemedel.

Torasemid kan öka risken för sulfonamidallergi.

Vid samtidig administrering av kortikosteroider kan effekterna av kaliumförlust förstärkas.

Vid samtidig administrering av amfotericin B kan ökad risk för njurskada och ökning av elektrolytrubbning observeras.

Efter samtidig administrering av torasemid och digoxin har inga farmakokinetiska interaktioner (läkemedlens påverkan på varandras effekt) rapporterats, dock kan låga kaliumnivåer förstärka hjärtarrytmier (oregelbundna hjärtslag) som orsakats av digoxin.

Torasemid kan minska utsöndringen av salicylater (salicylsyraläkemedel) via njurarna, vilket leder till ökad risk för biverkningar.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av torasemid tillsammans med andra högradigt plasmaproteinbundna läkemedel. Eftersom proteinbindning underlättar utsöndring av torasemid via njurarna, kan en minskning av bindningen på grund av konkurrens från ett annat läkemedel orsaka minskad urindrivande effekt.

Samtidig administrering av torasemid med andra läkemedel som metaboliseras (bryts ner) via cytokrom P450-familjen 3A4 (t ex enalapril, buprenorfin, doxycyklin, ciklosporin) och 2E1 (isofluran, sevofluran, teofyllin) kan minska deras utsöndring från blodcirkulationen.

Effekten av blodtryckssänkande läkemedel särskilt ACE-hämmare kan förstärkas vid samtidig administrering av torasemid

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift):

Efter administrering av 3 till 5 gånger den maximala dosen under 5 på varandra följande dagar följt av administrering av 3 till 5 gånger den hösta rekommenderade dosen för underhållsbehandling under 177 dagar till friska hundar sågs sjukliga (histopatologiska) förändringar i njurarna (interstitiell inflammation, utvidgning av njurtubuli och subkapsulära cystor) utöver de effekter som observerades efter administrering av rekommenderad dos (se avsnitt Biverkningar). Förändringarna i njurarna kvarstod 28 dagar efter avslutad behandling. Den mikroskopiska bilden av skadorna antyder en pågående reparationsprocess. Dessa skador kan sannolikt anses vara ett resultat av den farmakodynamiska effekten (urinutsöndring) och var inte kopplade till några bevis för glomeruliskleros (kronisk skada på njurens kärlnystan) eller interstitiell fibros (inlagring av bindväv i njurvävnaden).

En övergående dosberoende förändring i binjurarna, som yttrar sig som en lindrig till måttlig reaktiv hypertrofi/hyperplasi (vävnadstillväxt) och som antagligen är kopplad till hög produktion av aldosteron, observerades hos hundar som behandlades med upp till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen.

En ökning av albuminkoncentrationen i serum observerades. EKG förändringar (ökning av P-vågen och/eller QT intervall) utan kliniska symtom observerades hos några djur efter administrering av 5 gånger högsta rekommenderade dos. Samband med förändringar i plasmaelektrolytvärden kan inte uteslutas.

Efter administrering av 3 till 5 gånger den högsta rekommenderade dosen till friska hundar sågs en minskning av aptit som ledde till vikt förlust i några fall.

Vid överdosering kan symtomatisk behandling ordinerats av ansvarig veterinär baserat på de symtom som ses.

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Fråga veterinären eller apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Förpackningsstorlekar

Varje blister innehåller 10 tabletter och är förpackat i en pappkartong.

Alla tablettstyrkor är tillgängliga i förpackningsstorlek med 30 eller 90 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Farmakodynamiska egenskaper

Torasemid är ett loopdiuretikum av klassen pyridin-3-sulfonylurea även kallat "high-ceiling" diuretika. I sin kemiska struktur ligger torasemid mellan loopdiuretika (såsom furosemid) och kloridjonkanal blockerare.

Torasemid verkar huvudsakligen på den tjocka uppåtgående delen av Henles slynga där det påverkar $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ bäraren i det luminala membranet (cellmembranet som vetter mot urinsidan) och blockerar aktiv återupptag av natrium- och kloridjoner. Den urindrivande effekten av torasemid står därför bättre i samband med graden av torasemidutsöndring i urinen än med koncentrationen i blod. Eftersom den uppåtgående delen av Henles slynga är ogenomsläpplig för vatten kommer hämningen av natrium- och kloridjon transporten från lumen till det interstitiella utrymmet leda till ökad jonkoncentration i lumen och ett hypertont interstitium i njurens märg. Följaktligen kommer återupptaget av vatten från samlingsrören hämmas och vattenvolymen på den luminala sidan ökar.

Torasemid ger en signifikant, dosberoende ökning av urinflödet och utsöndring av natrium och kalium i urinen. Torasemid har en mer potent urindrivande effekt med längre varaktighet jämfört med furosemid.

Farmakokinetiska egenskaper

Efter en intravenös enkeldos på 0,2 mg torasemid per kg kroppsvikt till hund, var den genomsnittliga totala utsöndringen 22,1 ml per timme och kg, den genomsnittliga distributionsvolymen 166 ml per kg och den genomsnittliga halveringstiden omkring 6 timmar. Efter oral administrering av 0,2 mg torasemid per kg kroppsvikt, är den absoluta biotillgängligheten omkring 99% baserat på tidsdata från plasmakoncentration och 93% baserat på tidsdata från urinkoncentration.

Intag av föda ökade torasemid $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 37% och fördröjde $T_{\max}$ något men den maximala koncentrationen ($C_{\max}$) är ungefär lika vid både vid giva på fastande mage och vid giva i samband med intag av föda (2015 $\mu\text{g/l}$ respektive 2221 $\mu\text{g/l}$). Dessutom är den urindrivande effekten av torasemid ungefär densamma vid giva tillsammans med föda som vid giva på fastande mage. Följaktligen kan läkemedlet administreras antingen med eller utan mat.

Hos hund är plasmaproteinbindningen >98%.

En stor andel av dosen (omkring 60%) utsöndras via urin som oförändrat läkemedel. Andelen torasemid som utsöndras via urinen är ungefär densamma vid giva på fastande mage som vid giva tillsammans med mat (61% respektive 59%).

Två metaboliter (en dealkylerad och en hydroxylerad metabolit) har identifierats i urin.

Modersubstansen metaboliseras via levercytokrom P450-familjerna 3A4 och 2E1 samt i lägre grad av 2C9.

Ingen ansamling av torasemid har observerats efter upprepad daglig administrering under 10 dagar, oavsett dosstorlek som administrerats (dosomfång från 0,1 - 0,4 mg per kg) även om en viss högdosproportionalitet kan ses.