

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter til hunde (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hunde (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hunde (> 23-60 kg)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tyggetablet indeholder:

Aktivt stof:

Isemid 1 mg tyggetablet
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tyggetablet
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tyggetablet
Torasemid 4 mg

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele
Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon (K30)
Griseleversmag, pulver
Komprimerbart sukker
Crospovidon (type B)
Magnesiumstearat

Aflange brune tyggetabletter med delekærv.

Tyggetabletten kan deles i to halvdele.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af kliniske tegn forbundet med kongestiv hjerteinsufficiens hos hund, inklusiv pulmonært ødem.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af nyresvigt

Må ikke anvendes i tilfælde af dehydrering, hypovolæmi eller hypotension.

Må ikke anvendes samtidigt med andre loop-diuretika.

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Den initiale dosis eller vedligeholdelsesdosen kan midlertidigt øges ved mere udtalt pulmonært ødem, dvs. ved udvikling af alveolært ødem (se pkt. 3.9).

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Hos hunde med akut pulmonært ødem, der kræver intensiv behandling, bør injicerbare lægemidler overvejes før oral behandling med diuretika påbegyndes.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt (måling af koncentration af urinstof og kreatinin i blodet såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet), væskebalancen samt elektrolytniveauer i serum før og under behandling i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges benefit-risk vurdering (se pkt. 3.3 og 3.6). Det diuretiske respons på torasemid kan øges over tid, ved gentagne doseringer især ved doser >0,2 mg/kg/dag; derfor bør hyppigere monitorering overvejes.

Torasemid bør anvendes med forsigtighed hos hunde med diabetes mellitus. Monitorering af blodglukoseniveau hos diabetiske dyr anbefales før og under behandling. Hos hunde med allerede eksisterende elektrolyt- og/eller væske-forstyrrelser, bør dette reguleres før behandling med torasemid påbegyndes.

Eftersom torasemid øger tørsten, bør hunde have fri adgang til vand.

I tilfælde af nedsat appetit og/eller opkast og/eller sløvhed eller i tilfælde af dosisjustering, bør nyrefunktionen (koncentration af urinstof og kreatinin i blodet såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet) kontrolleres.

Effekten af veterinærlægemidlet som førstevalgsbehandling er blevet demonstreret i et klinisk feltstudie. Behandlingsskift fra et alternativt loop-diuretikum til dette veterinærlægemiddel er ikke blevet undersøgt og et sådant skift bør kun indledes baseret på en benefit-risk vurdering udført af den ansvarlige dyrlæge.

Sikkerhed og effekt af dette veterinærlægemiddel er ikke blevet vurderet for hunde, der vejer under 2,5 kg. Anvendelse hos disse dyr må kun finde sted i overensstemmelse med benefit-risk vurderingen udført af den ansvarlige dyrlæge.

Tyggetabletterne er tilsat smag.

Opbevar tyggetabletterne utilgængeligt for dyr, for at undgå utilsigtet indtag.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Dette produkt kan give øget vandladning, tørst og/eller forstyrrelser i mavetarmsystemet og/eller hypotension og/eller dehydrering ved indtagelse. Tablettele skal returneres til blisterpakningen og derefter lægges i den originale yderpakning for at forhindre børns adgang til lægemidlet. I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld, i særdeleshed hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter håndtering.

3.6 Bivirkninger

Hund:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Nedsat nyrefunktion Øgning i nyretal i blodet Forstyrrelser i elektrolytniveau ¹ Hæmokoncentration
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	Gastrointestinale forstyrrelser ² (såsom opkast og diarré) Polyuri, inkontinens Anorexi, dehydrering, vægttab, sløvhed, polydipsi
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Tørre slimhinder i mundhulen ³ , stigning i pH af dyrets urin ³ , nedsat urin-specifik vægtfylde ³ , stigning i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron ³ (reversibel)

¹ Ændringer i klorid-, natrium-, kalium-, fosfor-, magnesium- og calciumniveauer.

² Disse tegn er episodiske.

³ Effekter forenelige med den farmakologiske aktivitet af torasemid observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed, laktation er ikke fastlagt hos hunde. Anvendelse frarådes under drægtighed, laktation og hos avlsdyr.

Laboratoriestudier af rotter og kaniner har afsløret føtal toksicitet ved maternotoksiske doser.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af loop-diuretika og NSAID'er kan resultere i et mindsket natriuretisk respons.

Samtidig anvendelse af NSAID'er, aminoglykosider eller cefalosporiner kan øge risikoen for nefrotoksicitet og/eller ototoxicitet af disse lægemidler.

Torasemid kan modvirke effekten af orale hypoglykæmiske lægemidler.

Torasemid kan øge risikoen for sulfonamidallergi.

Ved samtidig behandling med kortikosteroider kan effekterne af kaliumtab forstærkes.

Ved samtidig behandling med amphotericin B, kan observeres øget tendens til nefrotoksicitet samt intensivering af elektrolytforstyrrelser.

Der er ikke blevet rapporteret om farmakokinetiske interaktioner ved samtidig brug af digoxin og torasemid; dog kan hypokaliæmi forstærke digoxin-inducerede arytmier.

Torasemid kan reducere den renale udskillelse af salicylater, hvilket kan føre til en øget risiko for toksicitet.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling med torasemid samtidig med andre lægemidler med høj

plasmaproteinbinding. Eftersom proteinbinding faciliterer den renale udskillelse af torasemid, kan en nedsat plasmaproteinbinding forårsaget af konkurrence fra andre lægemidler være en årsag til diuretisk resistens.

Samtidig administration af torasemid med andre substanser, der metaboliseres af cytochrom P450-familierne 3A4 (fx enalapril, buprenorfin, doxycyclin, cyclosporin) og 2E1 (isofluran, sevofluran, theofyllin) kan nedsætte deres udskillelse fra den systemiske cirkulation.

Effekten af blodtryksnænkende veterinære lægemidler, i særdeleshed angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, kan forstærkes ved samtidig administration af torasemid.

3.9 Administrationsvej og dosering

Oral administration.

Den anbefalede start/vedligeholdelsesdosis er 0,13 til 0,25 mg torasemid/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

I tilfælde af moderat eller svært pulmonært ødem kan denne dosis øges, om nødvendigt op til en max dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

Doser på 0,26 mg/kg og højere bør kun administreres i en periode på max 5 dage. Efter denne periode, bør dosen reduceres til vedligeholdelsesdosen og hunden bør tilses af dyrlægen indenfor et par dage. Den følgende tabel viser dosisjustering indenfor det anbefalede dosisinterval på 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Hundens legemsvægt (kg)	Antal og styrke af Isemid tyggetabletter som skal administreres	
	Start/Vedligeholdelsesdosis (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	Midlertidig høj dosis (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	Fra 1 til 1 + ½	Fra 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Fra 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Fra 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Fra 2 til 2 + ½	Fra 3 til 4

Dosen skal tilpasses i forhold til patientens velbefindende med fokus på nyrefunktion og elektrolytniveau. Hvis langvarig behandling med dette lægemiddel er nødvendig, skal behandlingen fortsættes med den lavest effektive dosis, når tegn på kronisk hjertesvigt er under kontrol og patientener stabil.

Tyggetabletten kan gives sammen med mad eller direkte i munden, hvis den ikke indtages spontant af hunden.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Efter behandling af raske hunde doseret med 3 og 5 gange max dosis i 5 på hinanden følgende dage, efterfulgt af 177 daglige administrationer med 3 og 5 gange højeste terapeutiske vedligeholdelsesdosis, blev histopatologiske forandringer i nyrene (interstitiel inflammation, udvidelse af nyretubuli, subkapsulære cyster) observeret i tillæg til de effekter som observeredes ved behandling med anbefalet dosis (se pkt. 4.6). Forandringerne i nyrene vedblev i 28 dage efter endt behandling. De mikroskopiske

karakteristika af læsionerne antyder en kontinuerlig helingsproces. Læsionerne er sandsynligvis et resultat af den farmakodynamiske effekt (diurese) og var ikke associeret med tegn på glomerulosklerose eller interstitiel fibrose. Forbigående, dosisafhængige forandringer i binyrerne, bestående af minimalt til moderat reaktiv hypertrofi/hyperplasi, sandsynligvis relateret til høj aldosteronproduktion, blev observeret hos hunde behandlet med op til 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis. En stigning i serumkoncentrationen af albumin blev observeret. EKG-forandringer uden kliniske tegn (stigning i P-tak og/eller QT-interval) blev observeret hos nogle dyr efter administration af 5 gange den højeste anbefalede dosis. Den kausative rolle af elektrolytforstyrrelser kan ikke udelukkes.

Efter administration af 3 og 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis til raske hunde, observeredes nedsat appetit, hvilket i nogle tilfælde førte til vægttab.

I tilfælde af overdosis, behandles symptomatisk efter anvisning af den ansvarlige dyrlæge.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode: QC03CA04

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Torasemid er et loop-diuretikum, der tilhører pyridin-3-sulfonylureaklassen, også kaldet "high ceiling" diuretika. I sin kemiske struktur ligger torasemid mellem loop-diuretika (såsom furosemid) og Cl⁻-kanalblokkere.

Torasemid udøver sin primære effekt i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, hvor interaktion med Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransportøren lokaliseret i den luminale membran (urinsiden) blokerer den aktive reabsorption af natrium og klorid. Af denne grund korrelerer den diuretiske aktivitet af torasemid bedre med graden af torasemidudskillelse i urinen end med koncentrationen i blodet. Eftersom det ascenderende ben af Henles slynge er uigennemtrængeligt for vand, foranlediger den hæmmede bevægelse af Na⁺ og Cl⁻ fra lumen til interstitiet en stigning i koncentration af ioner i lumen, hvilket resulterer i et hypertont medullært interstitium. Som et resultat af dette, bliver reabsorption af vand fra samlerøret hæmmet og mængden af vand på luminal side stiger.

Torasemid udløser en signifikant, dosisafhængig stigning i urinproduktionen og udskillelse af natrium og kalium i urinen. Torasemid har mere potent, længerevarende diuretisk aktivitet end furosemid.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Efter en enkelt intravenøs dosis af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt hos hunde, var den gennemsnitlige totale clearance 22,1 ml/time/kg, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 166 ml/kg og en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 6 timer. Efter oral administration af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt var den absolutte biotilgængelighed på ca. 99% baseret på plasmakonzentrations-tid data og 93% baseret på urinkonzentrations-tid data.

Fodring øgede signifikant torasemid AUC_{0-∞} med 37% og forsinkede T_{max} en smule, mens den maksimale koncentration (C_{max}) er omtrent den samme under fastende og fodrede forhold (2015 mikrog./l kontra 2221 mikrog./l, respektivt). Dermed kan dette veterinærlægemiddel administreres med og uden mad.

Hos hunde er plasmaproteinbindingen >98%.

En stor del af dosis (ca. 60%) udskilles via urinen som uændret moderstof. Proportionen af torasemid, der udskilles i urinen er ca. den samme under fastende og fodrede forhold (61% kontra 59%, respektivt). To metabolitter (en dealkyleret og en hydroxyleret metabolit) er blevet identificeret i urin. Moderstoffet bliver metaboliseret af leverenzymet cytochrom P450-familierne 3A4 og 2E1 og i mindre grad af 2C9. Efter gentagne orale doseringer (én gang dagligt) i 10 dage blev akkumulering af torasemid ikke observeret, uanset dosis (fra 0,1 til 0,4 mg/kg) selv hvis en let *supra dose proportionality* (tendens til akkumulering ved høje doser) kan ses.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

Ikke relevant.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaring for dette veterinærlægemiddel. Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste administration.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Blisterpakning af polyamid/aluminium/PVC, thermo-forseglet af aluminiumsfolie. Kartonæske indeholdende 30 eller 90 tyggetabletter. Hver blister indeholder 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 09/01/2019

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen.

(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)

BILAG II

ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ingen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A.ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartonæske (30 tabletter)

Kartonæske (90 tabletter)

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter

Isemid 2 mg tyggetabletter

Isemid 4 mg tyggetabletter

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tyggetablet indeholder:

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tyggetabletter

90 tyggetabletter

4. DYREARTER

Hund

5. INDIKATION(ER)

6. ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

8. UDLØBSDATO

Exp. {mm/åååå}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling.

Opbevares utilgængeligt for dyr.

10. TEKSTEN "LÆS INDLÆGGSSEDLEN INDEN BRUG"

Læs indlægssedlen inden brug.

11. TEKSTEN "KUN TIL DYR"

Kun til dyr.

12. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

13. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale



14. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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)

15. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

Blister

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid



2. MÆNDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

4. UDLØBSDATO

Exp. {mm/åååå}

B.INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

1. Veterinærlægemidlets navn

Isemid 1 mg tyggetabletter til hunde (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hunde (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hunde (> 23-60 kg)

2. Sammensætning

Hver tyggetablet indeholder:

Aktivt stof:

Isemid 1 mg tyggetabletter
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tyggetabletter
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tyggetabletter
Torasemid 4 mg

Tyggetabletterne er brune, aflange og kan deles i to halvdele.

3. Dyrearter

Hund.

4. Indikation(er)

Til behandling af kliniske tegn forbundet med hjertesvigt hos hund, inklusive lungeødem.

5. Kontraindikationer

Må ikke anvendes ikke ved nyresvigt.

Må ikke anvendes ikke ved dehydrering, cirkulationssvigt forårsaget af for lavt blodvolumen eller lavt blodtryk.

Må ikke anvendes ikke samtidigt med andre vanddrivende midler fra samme lægemiddelgruppe (loop-diuretika).

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Den initiale dosis eller vedligeholdelsesdosen kan midlertidigt øges ved mere udtalt lungeødem, dvs. ved udvikling af alveolært ødem (se afsnit ”Dosering for hvert dyreart, administrationsveje og administrationsmåde”).

Særlige forholdsregler vedrørende sikker anvendelse hos den dyreart, som lægemidlet er beregnet til:
Hos hunde med akut lungeødem, der kræver intensiv behandling bør injicerbare lægemidler overvejes

før oral behandling med diuretika påbegyndes.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt (måling af koncentration af urinstof og kreatinin i blodet, såvel som uriprotein-kreatinin (UPC) forholdet, væskebalancen samt elektrolytniveauer i serum før og under behandling i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges benefit-risk vurdering (se afsnittene ”Kontraindikationer” og ”Bivirkninger”). Det diuretiske respons på torasemid kan øges over tid, ved gentagne doseringer især ved doser >0,2 mg/kg/dag; derfor bør hyppigere monitorering overvejes.

Torasemid bør anvendes med forsigtighed hos hunde med diabetes mellitus. Monitorering af blodglukoseniveau hos diabetiske dyr anbefales før og under behandling. Hos hunde med allerede eksisterende elektrolyt- og/eller væske-forstyrrelser, bør dette reguleres før behandling med torasemid påbegyndes.

Eftersom torasemid øger tørsten, bør hunde have fri adgang til vand. I tilfælde af nedsat appetit og/eller opkast og/eller sløvhed eller i tilfælde af dosisjustering, bør nyrefunktionen (koncentration af urinstof og kreatinin i blodet, såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet) kontrolleres.

Effekten af veterinærlægemidlet som førstevalgsbehandling er blevet demonstreret i et klinisk feltstudie. Behandlingsskift fra et alternativt loop-diuretikum til dette veterinærlægemiddel er ikke blevet undersøgt og sådan et skift bør kun indledes baseret på en benefit-risk vurdering udført af den ansvarlige dyrlæge.

Sikkerhed og effekt af dette veterinærlægemiddel er ikke blevet vurderet for hunde, der vejer under 2,5 kg. Anvendelse hos disse dyr må kun finde sted i overensstemmelse med benefit-risk vurderingen udført af den ansvarlige dyrlæge.

Tyggetabletterne er tilsat smag.

Opbevar tyggetabletterne utilgængeligt for dyr for at undgå utilsigtet indtag.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Dette produkt kan give øget vandladning, tørst og/eller forstyrrelser i mavetarmsystemet og/eller lavt blodtryk og/eller dehydrering ved indtagelse. Tablettele skal returneres til blisterpakningen og derefter lægges i den originale yderpakning for at forhindre tilgængelighed for børn. I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld, i særdeleshed hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Dette veterinærlægemiddel kan forårsage overfølsomheds- (allergiske) reaktioner hos personer, der er sensibiliserede overfor torasemid. Personer med kendt overfølsomhed overfor torasemid, sulfonamider eller overfor nogen af hjælpestofferne bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Søg lægehjælp, hvis der opstår symptomer på allergi, og vis pakningen til lægen.

Vask hænder efter håndtering.

Drægtighed og laktation:

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt hos hunde.

Anvendelse frarådes under drægtighed, laktation og hos avlsdyr.

Laboratoriestudier af rotter og kaniner har afsløret fosterskade ved doser der er så høje, at de er skadelige for moderdyret.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Samtidig administration af loop-diuretika og NSAID'er kan resultere i et mindsket natriuretisk respons.

Samtidig anvendelse af NSAID'er, aminoglykosider eller cefalosporiner kan øge risikoen for nefrotoksicitet og/eller ototoxicitet af disse lægemidler.

Torasemid kan modvirke effekten af orale hypoglykæmiske lægemidler.

Torasemid kan øge risikoen for sulfonamidallergi.

Ved samtidig behandling med kortikosteroider kan effekterne af kaliumtab forstærkes.
Ved samtidig behandling med amphotericin B, kan observeres øget potentiale for nyreskade samt intensivering af elektrolytforstyrrelser.

Der er ikke blevet rapporteret om farmakokinetiske interaktioner ved samtidig brug af digoxin og torasemid; dog kan hypokaliæmi forstærke digoxin-inducerede arytmier.

Torasemid kan reducere nyrens udskillelse af salicylater, hvilket kan føre til en øget risiko for toksicitet.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling med torasemid samtidig med andre lægemidler med høj plasmaproteinbinding. Eftersom proteinbinding faciliterer nyrens udskillelse af torasemid, kan en nedsat plasmaproteinbinding forårsaget af konkurrence fra andre lægemidler være en årsag til diuretiskresistens. Samtidig administration af torasemid med andre substanser, der metaboliseres af cytochrom P450 familierne 3A4 (fx enalapril, buprenorfin, doxycyclin, cyclosporin) og 2E1 (isofluran, sevofluran, theofyllin) kan nedsætte deres udskillelse fra den systemiske cirkulation.

Effekten af blodtrykssænkende veterinære lægemidler, i særdeleshed angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere kan forstærkes ved samtidig administration af torasemid.

Overdosis:

Efter behandling af raske hunde doseret med 3 og 5 gange max dosis i 5 på hinanden følgende dage, efterfulgt af 177 daglige administrationer med 3 og 5 gange højeste terapeutiske vedligeholdelsesdosis, blev histopatologiske forandringer i nyrene (interstitiel inflammation, udvidelse af nyretubuli, subkapsulære cyster) observeret i tillæg til de effekter som observeredes ved behandling med anbefalet dosis (se afsnittet "Bivirkninger"). Forandringerne i nyrene vedblev i 28 dage efter endt behandling. De mikroskopiske karakteristika af skaderne antyder en kontinuerlig helingsproces. Læsionerne er sandsynligvis et resultat af den farmakodynamiske effekt (diurese) og var ikke associeret med tegn på glomerulosklerose eller interstitiel fibrose. Forbigående, dosisafhængige forandringer i binyrerne, bestående af minimalt til moderat reaktiv hypertrofi/hyperplasi, sandsynligvis relateret til høj aldosteronproduktion, blev observeret hos hunde behandlet med op til 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis. En stigning i serumkoncentrationen af albumin blev observeret. EKG-forandringer uden kliniske tegn (stigning i P-tak og/eller QT interval) blev observeret hos nogle dyr efter administration af 5 gange den højeste anbefalede dosis. Den årsagssammenhængende rolle af elektrolytforstyrrelser kan ikke udelukkes. Efter administration af 3 og 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis til raske hunde, observeredes nedsat appetit, hvilket i nogle tilfælde førte til vægttab.

I tilfælde af overdosis, behandles symptomatisk efter anvisning af den ansvarlige dyrlæge.

7. Bivirkninger

Hund:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):
Nedsat nyrefunktion, Øgning i nyretal i blodet, Forstyrrelser i elektrolytniveau ¹ , Hæmokoncentration
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):
Gastrointestinale forstyrrelser ² (såsom opkast og diarré), Polyuri, inkontinens Anorexi, dehydrering, vægttab, sløvhed, polydipsi
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):
Tørre slimhinder i mundhulen ³ , stigning i pH af dyrets urin ³ , nedsat urin-specifik vægtfylde ³ , stigning i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron ³ (reversibel)

¹ Ændringer i klorid-, natrium-, kalium-, fosfor-, magnesium- og calciumniveauer.

² Disse tegn er episodiske.

³ Effekter forenelige med den farmakologiske aktivitet af torasemid observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et produkt. Kontakt i første omgang din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne. Du kan også indberette bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelse ved hjælp af kontaktoplysningerne sidst i denne indlægsseddel eller via det nationale bivirkningssystem: {oplysninger om det nationale system for indberetning af bivirkninger}

8. Dosering for hver dyreart, administrationsveje og administrationsmåde

Oral anvendelse.

Den anbefalede start/vedligeholdelsesdosis er 0,13 til 0,25 mg torasemid/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

I tilfælde af moderat eller svært lungeødem kan denne dosis øges, om nødvendigt op til en max dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

Doser på 0,26 mg/kg og højere bør kun gives i en periode på max 5 dage. Efter denne periode, bør dosen reduceres til vedligeholdelsesdosen og hunden bør tilses af dyrlægen indenfor et par dage.

Den følgende tabel viser dosisjustering indenfor det anbefalede dosisinterval på 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Hundens legemsvægt (kg)	Antal og styrke af Isemidtyggetabletter som skal administreres	
	Start/Vedligeholdelsesdosis (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	Midlertidig høj dosis (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	Fra 1 til 1 + ½	Fra 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Fra 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Fra 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Fra 2 til 2 + ½	Fra 3 til 4

Dosen skal tilpasses i forhold til patientens velbefindende med fokus på nyrefunktion og elektrolytniveau. Hvis langvarig behandling med dette lægemiddel er nødvendig, skal behandlingen fortsættes med den lavest effektive dosis, når tegn på kronisk hjertesvigt er under kontrol og patientener stabil.

9. Oplysninger om korrekt administration

Tabletten kan gives sammen med mad eller direkte i munden, hvis den ikke indtages spontant af hunden.

10. Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

11. Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevares utilgængeligt for børn.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbearingsforhold for dette veterinærlægemiddel.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterpakningen efter "Exp.". Udløbsdatoen er den sidste dag i den pågældende måned.

Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling.

12. Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller relateret affald i henhold til lokale retningslinjer samt eventuelle nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

Kontakt dyrlægen eller apotekspersonalet vedrørende bortskaffelse af overskydende lægemidler.

13. Klassificering af veterinærlægemidler

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

14. Markedsføringstilladelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/18/232/001 – 006

Pakningsstørrelser

Kartonæsker indeholdende 30 eller 90 tyggetabletter.

Hver blisterpakning indeholder 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

15. Dato for seneste ændring af indlægssedlen

{MM/ÅÅÅÅ}

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktoplysninger

Indehaver af markedsføringstilladelse og kontaktoplysninger til indberetning af formodede bivirkninger>:

Ceva Santé Animale

10, av. de la Ballastière

33500 Libourne

Frankrig

Tlf: +800 35 22 11 51

e-mail: pharmacovigilance@ceva.com

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrig

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverné
Frankrig

17. Andre oplysninger

Farmakodynamiske egenskaber

Torasemid er et loop-diuretikum, der tilhører pyridin-3-sulfonylureaklassen, også kaldet "high ceiling" diuretika. I sin kemiske struktur ligger torasemid mellem loop-diuretika (såsom furosemid) og Cl⁻-kanalblokkere.

Torasemid udøver sin primære effekt i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, hvor interaktion med Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransportøren lokaliseret i den luminale membran (urinsiden) blokerer den aktive reabsorption af natrium og klorid. Af denne grund korrelerer den diuretiske aktivitet af torasemid bedre med graden af torasemidudskillelse i urinen end med koncentrationen i blodet. Eftersom det ascenderende ben af Henles slynge er uigennemtrængeligt for vand, foranlediger den hæmmede bevægelse af Na⁺ og Cl⁻ fra lumen til interstitiet en stigning i koncentration af ioner i lumen, hvilket resulterer i et hypertont medullært interstitium. Som et resultat af dette, bliver reabsorption af vand fra samlerøret hæmmet og mængden af vand på luminal side stiger.

Torasemid udløser en signifikant, dosisafhængig stigning i urinproduktionen og udskillelse af natrium og kalium i urinen. Torasemid har mere potent, længerevarende diuretisk aktivitet end furosemid.

Farmakokinetiske oplysninger

Efter en enkelt intravenøs dosis af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt hos hunde, var den gennemsnitlige totale clearance 22,1 ml/time/kg, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 166 ml/kg og en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 6 timer. Efter oral administration af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt var den absolutte biotilgængelighed på ca. 99% baseret på plasmakonzentration-tid data og 93% baseret på urinkonzentration-tid data.

Fodring øgede signifikant torasemid AUC_{0-∞} med 37% og forsinkede T_{max} en smule, mens den maksimale koncentration (C_{max}) er omtrent den samme under fastende og fodrede forhold (2015 mikrog./l kontra 2221 mikrog./l, respektivt). Dermed kan dette veterinærlægemiddel med og uden mad.

Hos hunde er plasmaproteinbindingen >98%.

En stor del af dosis (ca. 60%) udskilles via urinen som uændret moderstof. Proportionen af torasemid, der udskilles i urinen er ca. den samme under fastende og fodrede forhold (61% kontra 59%, respektivt).

To metabolitter (en dealkyleret og en hydroxyleret metabolit) er blevet identificeret i urin.

Moderstoffet bliver metaboliseret af leverenzymet cytochrom P450-familierne 3A4 og 2E1 og i mindre grad af 2C9.

Efter gentagne orale doseringer (én gang dagligt) i 10 dage blev akkumulering af torasemid ikke observeret, uanset dosis (fra 0,1 til 0,4 mg/kg) selv hvis en let *supra dose proportionality* (tendens til akkumulering ved høje doser) kan ses.