

INDLÆGSSEDEL:

Isemid 1 mg tyggetabletter til hund (2,5-11,5 kg)

Isemid 2 mg tyggetabletter til hund (> 11,5-23 kg)

Isemid 4 mg tyggetabletter til hund (> 23-60 kg)

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrig

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

2. 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)

torasemid

3. ANGIVELSE AF DET AKTIVE STOF OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tyggetablet indeholder:

Aktivt stof:

Isemid 1 mg 1 mg torasemid

Isemid 2 mg 2 mg torasemid

Isemid 4 mg 4 mg torasemid

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

4. INDIKATIONER

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

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes ikke ved nyresvigt.

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

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

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

6. BIVIRKNINGER

I et klinisk feltstudie var nedsat nyrefunktion, øgning af nyretal i blodet, blodkoncentration og ændringer i elektrolytniveauer (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) meget almindelige.

De følgende kliniske tegn var almindelige: kortvarige symptomer fra mavetarmsystemet såsom opkast og diarré, dehydrering, hyppig vandladning, øget tørst, inkontinens, appetitløshed, vægttab og sløvhed.

Andre effekter forenelige med den farmakologiske aktivitet af torasemid blev observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis, dvs. tørre slimhinder i mundhulen, reversible stigninger i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron, nedsat urin-specifik vægtfylde og stigning i pH af dyrets urin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

Kontakt 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.

7. DYREARTER

Hund.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

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 Isemid-tabletter 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 patienten er stabil.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

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

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterpakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Tilbageværende tablettele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling. Opbevar tabletterne utilgængeligt for dyr for at undgå utilsigtet indtag.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:

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

Særlige forsigtighedsregler til brug hos dyr:

Hos hunde med akut lungeødem, der kræver intensiv behandling bør injicérbare 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 Isemid 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 produkt 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.

Tabletterne er tilsat smag.

Særlige forholdsregler der skal træffes af 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. Tabletdele 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:

Laboratoriestudier af rotter og kaniner har afsløret fosterskade ved doser der er så høje, at de er skadelige for moderdyret. Da lægemidlets sikkerhed ikke er blevet fastlagt hos målarten, anbefales brug under drægtighed, laktation eller hos avlsdyr, ikke.

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 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.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, 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 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 a 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.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu>)

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser

Hver blister indeholder 10 tabletter og er pakket i en kartonæske.

Alle styrker er tilgængelige i pakningsstørrelser med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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 lumenale 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 µg/l kontra 2221 µg/l, respektivt). Dermed kan dette lægemiddel 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.