

# Isemid®

1 mg - 2 mg - 4 mg



**SE** 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)**  
**NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSÄTT, OM OLIKA**

Innehavare av godkännande för försäljning: Ceva Santé Animale, 10, av. de La Ballastière, 33500 Libourne, Frankrike

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsätt: Ceva Santé Animale, ZI Trés le Bois, 22600 Loudéac, Frankrike  
Ceva Santé Animale, Boulevard de la Communication, Zone autoroutière, 53950 Louverné, Frankrike

## DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMIDLETS 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

## 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.

## ANVÄNDNINGSMÖRÅDE(N):

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

**KONTRAIKATIONER:** 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.  
**BIVERKNINGAR:** Nedsatt njurfunktion, övergående ökning av njurbloodparametrar, koncentration av blodet och förändringar i elektrolyt nivåerna (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) var mycket vanligt förekommande i en klinisk fältstudie. Följande symptom var mycket vanligt förekommande: tillfälliga symptom från mag-tarmkanalen såsom kräkning och diarré, uttorkning, ökad urinering, ökad törst, urinläckage, aptitlöshet, viktöversikt 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 v 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:

**DJURSLAG:** Hund

## 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 dosintervall 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)	Tillfälligt högre dos (0,26 till 0,40 mg/kg/dag)
<b>1 mg</b>		
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 2 ½ till 3
<b>2 mg</b>		
> 11,5 till 15	Från 1 till 1 ½	2
> 15 till 23	Från 1 ½ till 2	Från 2 ½ till 3
<b>4 mg</b>		
> 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 urin-drivande 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.

## ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING:

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

## KARENSTID(ER):

**SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR:** Förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Inga särskilda förvaringsanvisningar: Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum på kartongen efter EXP. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad. Önanvända tabletdelar ska förvaras i blisterförpackningen och användas vid nästa administreringstillfälle. Förvara tablettarna utom räckhåll för djur för att undvika oavsiktligt intag.

## SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

**Särskilda varningar för respektive djurslag:** Den inledande doseringen eller underhållsdoseringen kan tillfälligt ökas när lungödemet blir mer allvarligt, tex. när ut till lungblåsorna (alveolerna) (se avsnittet "Dosering för varje djurslag, administreringsväg och administreringsätt").  
**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 elektrolyt nivåer i serum bör kontrolleras före och under behandling med mycket regelbundna intervaller i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning (se avsnittet 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 elektrolyttrubning och/eller rubbad vätskebalans bör göras innan behandling med torasemid sätts in. Hundens 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. Tablettarna är smaksatta.

**Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:** Detta läkemedel ger ökad urinering, törst och/eller störningar i mag/tarmkanalen och/eller lågt blodtryck och/eller uttorkning vid intag. Önanvända tabletdelar 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 symptom på allergi uppsök genast läkare och visa denna information eller etiketten. Tvätta händerna efter användning.

**Dråktighet 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 dråktighet och digivning hos hund. Användning av läkemedlet rekommenderas därför inte under dråktighet och digivning och inte heller till avlsdjur.

**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 elektrolyttrubning observeras. Efter samtidig administrering av torasemid och digoxin har inga farmakokinetiska interaktioner (läkemedlens påverkan på varandras effekt) rapporterats, dock kan låga kaliumnivåer förstärka hjärtarytmier (oregelbundna hjärtslag) som orsakats av digoxin. Torasemid kan minska utsöndringen av salicylater (salicylsyra/alkalmedel) via njurarna, vilket leder till ökad risk för biverkningar. Försiktighet ska iaktas vid administrering av torasemid tillsammans med andra högräddigt plasmoproteinbundna 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, diklosporin) 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 följer av administrering av 3 till 5 gånger den högsta 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 kärnlustan) eller interstitiell fibros (inlagring av bindväv i njurvävnaden). En övergående doserande förändring i binjurarna, som yttrar sig som en lindrig till måttlig reaktiv hyperprolifer/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 symptom observerades hos några djur efter administrering av 5 gånger högsta rekommenderade dos. Samband med förändringar i plasmalektrolytvärden 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 viktöversikt i några fall. Vid överdosering kan symptomatisk behandling ordinerars av ansvarig veterinär baserat på de symptom som ses.

**SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDL 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.

## DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

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

## ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

**Förpackningsstorlekar:** Varje blister innehåller 10 tabletter och är förpackat i en pappkarton. Alla tablettstyror 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 kloridjonkanalblockerare. Torasemid verkar huvudsakligen på den tjocka uppåtgående delen av Henles slynga där det påverkar Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl bäraren i det luminala membranet (cellmembranet som vetter mot urinsidan) och torasemid är 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 ogenomsjälplig 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, doserande 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 omslagna biotillgängligheten omkring 99% baserat på tidsdata från plasmakoncentration och 93% baserat på tidsdata från urininkoncentration. Intag av föda ökade torasemid AUC<sub>0-∞</sub> med 37% och fördröjde T<sub>max</sub> något men den maximala koncentrationen (C<sub>max</sub>) är ungefär lika vid både vid giva på fastande mage och vid giva i samband med intag av föda (2015 µg/l respektive 2221 µg/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 plasmoproteinbindningen >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.

**DK**  
**Isemid® 1 mg tyggetabletter till hund (2,5-11,5 kg), Isemid® 2 mg tyggetabletter till hund (> 11,5-23 kg)**  
**Isemid® 4 mg tyggetabletter till hund (> 23-60 kg)**  
**NAMN OCH ADRESS PÅ INDEHAVAREN AF MÅRKEDESFØRINGSTILDELSEN 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 Trés le Bois, 22600 Loudéac, Frankrig

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

## VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

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)

torasemid

## ANGIVELSE AF DET AKTIVE STOF OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

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.

## INDIKATIONER:

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

**KONTRAIKATIONER:** Bør ikke anvendes ikke ved nryesvigt. Bør ikke anvendes ikke ved dehydrering, cirkulationssvigt forårsaget af for lavt blodvolumen eller lavt blodtryck. 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.

**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 forenede med den farmakologiske aktivitet af torasemid blev observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis, dvs. tørre slimhinder i mundhulen, reversibel stigning i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron, nedsat urin-specifikt vægtfylde og stigning i pH af dyrets urin.

Hypygigheden af biverkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr; der viser biverkninger 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 ud af 1.000 behandlede dyr)

- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)

- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr; herunder isolerede rapporter)

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer biverkninger. Dette gælder også biverkninger; der ikke allerede er anført i denne indlæggsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

## DYREARTER:

Hund.

## DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSEVEJ(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 lungødem 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 dosjustering 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 dos (0,26 til 0,40 mg/kg/dag)
<b>1 mg</b>		
2,5 til 4	½	1
> 4 til 6	1	1 ½
> 6 til 8	Frå 1 til 1 ½	Frå 2 til 2 ½
> 8 til 11,5	Frå 1 ½ til 2	Frå 2 ½ til 3
<b>2 mg</b>		
> 11,5 til 15	Frå 1 til 1 ½	2
> 15 til 23	Frå 1 ½ til 2	Frå 2 ½ til 3
<b>4 mg</b>		
> 23 til 30	Frå 1 til 1 ½	2
> 30 til 40	Frå 1 ½ til 2	Frå 2 ½ til 3
> 40 til 60	Frå 2 til 2 ½	Frå 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.

## OPPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE:

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

## TILBEGEHOLDESESTID:

Ikke relevant.

## 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 tabletdelar skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling. Opbevar tablettene utilgængeligt for dyr for at undgå utilsigtet indtag.

## SÆRLIGE( E) ADVARSEL/ADVARSEL

Særlige advarsler for hver dyreart: Den initiale dosis eller vedligeholdelsesdosen kan midlertidigt øges ved mere udalt lungødem, 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 lungødem, der kræver intensiv behandling bør injicerbare lægemidler overvejes for 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 ansvarige dyrlæges benefit-risk vurdering (se afsnittene "kontraindika-

tioner" og "Bivirkninger"). Det diuretiske respons på torasemid kan øges over tid, ved gentagne doseringer især ved >0,2 mg/kg/dag derfor bør hyppigere monitoring overvejes. Torasemid bør anvendes med forsigtighed hos hunde med diabetes mellitus. Monitoring 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 nyrerefunktionen (koncentration af urinstof og kreatinin i blodet, såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet) kontrolleres. Effekten af Isemid® som førstelægsbehandling 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. Tablettele skal returneres til blisterpakningen og derefter lægges i den originale yderpakning for at forhindre tilgængelighed for børn. I tilfælde af selvindgivelse ved hændelig uheld, i særdeleshed hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlæggesealen 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 mårarten, 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 mindskt 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 hypokalæmi forstærke digoxin-inducerede arytmier. Torasemid kan reducere nyrens udskillelse af salicylater, hvilket kan føre til et øget risiko for toksicitet. Der bør undvises forsigtighed ved behandling med torasemid samtidig med andre lægemidler med høj plasmaproteinbinding. Eftersom proteinbinding faktitærer 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, teofyllin) 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 og på hinanden følgende dage, efterfulgt af 177 daglige administrationer med 3 og 5 gange højeste terapeutiske vedligeholdelsesdosis, blev histopatologiske forandringer i nyrerne (interstitiel inflammation, udvidelse af nyretubuli, subkapsulære cyster) observeret i tilleg til de effekter som observeredes ved behandling med anbefalet dosis (se afsnittet "Bivirkninger"). Forandringerne i nyrerne vedblev i 28 dage efter endt behandling. De mikroskopiske karakteristika af skadene antyder en kontinuerlig helseprocces. Læsionerne er sandsynligvis et resultat af den farmakodynamiske effekt (diurese) og var ikke associeret med tegn på glomerulokleroser 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 symptomatick efter anvisning af den ansvarlige dyrlæge.

**EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØVDENDIGT:** Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSELDEN:** Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (<http://www.ema.europa.eu>)

**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-sulfonylureaeklassen, også kaldet "high ceiling" diuretika. I sin kemiske struktur ligger torasemid mellem loop-diuretika (såsom furosemid) og Cl<sup>-</sup>-kanalblokkere. Torasemid udøver sin primære effekt i det tykke ascenderende ben af Henles slyng, hvor interaktion med Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-transportørerne 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 slyng er uigennemtrængeligt for vand, foranlediger den hæmmede bevægelse af Na<sup>+</sup> og Cl<sup>-</sup> fra lumen til interstitiet en stigning i koncentration af ioner i lumen, hvilket resulterer i et hypertonisk medullært interstitium. Som et resultat af dette, bliver reabsorption af vand fra samlerøret hæmmet og mængden af vand på lumenal 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 6 timer. Efter oral administration af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt var den absolutte biotilgængelighed på ca. 99% baseret på plasmakoncentration-tid data og 93% baseret på urinkoncentration-tid data. Fødder øgede signifikant torasemid AUC<sub>0-∞</sub> med 37% og forsinkede T<sub>max</sub> en smule, mens den maksimale koncentration (C<sub>max</sub>) er omtrent den samme under fastende og fedrede forhold (20,15 µg/l kontra 22,21 µg/l, respektivt). Dermed kan dette lægemiddel 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 fedrede 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.

**FI**

**Isemid® 1 mg purutablettil koirille (2,5–11,5 kg), Isemid® 2 mg purutablettil koirille (> 11,5–23 kg)**

**Isemid® 4 mg purutablettil koirille (> 23-60 kg)**

**MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI**

*Myntiluvan haltija:* Ceva Santé Animale, 10 av. de La Ballastière, 33500 Libourne, Ranska
**Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:** Ceva Santé Animale, ZI Très le Bois, 22600 Loudéac, Ranska
Ceva Santé Animale, Boulevard de la Communication, Zone autoroutière, 53950 Louverné, Ranska

**ELÄNLÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Isemid® 1 mg purutablettil koirille (2,5–11,5 kg)
Isemid® 2 mg purutablettil koirille (> 11,5–23 kg)
Isemid® 4 mg purutablettil koirille (> 23–60 kg)

torasemidi

**VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET**

Yksi purutabletti sisältää: **Vaikuttava aine:**

Isemid® 1 mg 1 mg torasemidi

Isemid® 2 mg 2 mg torasemidi

Isemid® 4 mg 4 mg torasemidi

Tabletit ovat ruskeita, pitkänomaisia, pureskeltavia, ja ne voi jakaa puoliksi.

**KÄYTTÖAIHEET:** Koiran kongestiviseen sydämen vajaatoimintaan liittyvien oikeiden hoito, mukaan lukien keuhkopöhö.

**VASTA-AIHHEET:** Ei saa käyttää, jos koiralla on munuaisten vajaatoiminta. Ei saa käyttää, jos koiralla on nestehukka, veren vähäisyys (hypovolemia), tai matala verenpaine (hypotensio). Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden loop-diureettien (ryhmä virtsaneritystä lisääviä lääkeaineita) kanssa. Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuainelle.

**HAITTAVAIKUTUKSET:** Kliinisessä kenttätutkimuksessa havaittiin hyvin yleisesti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toimintaan liittyvien veriarvojen nousua, veren väkevöytymistä (hemokonsentraatiota) ja elektrolyyttiarvojen muutoksia (kloridi, natrium, kalium, fosfori, magnesium, kalsium). Seuraavia kliinisiä merkkejä havaittiin yleisesti: jaksotaiset maha-suolikanavan merkit, kuten oksentelua ja ripuli, nestehukka, lisääntynyt virtsaaminen (polyuria), lisääntynyt juominen (polydipsia), virtsankarkailu, syyntämätömyys, painon lasku ja väsymys (letargia). Muita torasemidin farmakologisen aktiivisuuden kanssa yhdenmukaisia vaikutuksia havaittiin prekliinisissä tutkimuksissa tervellä koirilla, jolle annettiin suositeltua annosta, esim. kuivat suolionnissa likamalku, seerumin glukooסי- ja aldosteronipitoisuuksien ohimenevä nousu, virtsan suhteellisen tiheyden lasku ja virtsan pH-arvon nousu. Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)

- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)

- melko harvinainen (usempi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)

- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1000 hoidettua eläintä)

- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset). Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia jota ei ole mainittu tässä pakkausosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

**KOHDE-ELÄINLAJI:** Koira.

**ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITAINN:** Suun kautta. Suositeltu aloitus-ylläpitoannos on 0,13–0,25 mg torasemidi painokiloa kohti kerran vuorokaudessa. Jos koiralla on kohtalainen tai vaikea keuhkopöhö, annosta

voidaan nostaa tarvittaessa korkeintaan enimmäisannokseen, joka on 0,4 mg torasemidi painokiloa kohti kerran vuorokaudessa. Annostusta 0,26 mg/painokg ja sitä suurempia annoksia saa käyttää korkeintaan 5 päivän ajan. Tämän jälkeen annos on laskettava ylläpitöannokseen, ja eläinlääkärin on arvioitava koiran tila muttaman päivän kuluessa. Seuraavassa taulukossa esitetään annoksen säätämien suositelluilla annosalueilla 0,13–0,4 mg/kg/vrk:

Koiran paino (kg)	Annettavien Isemid®-tablettien määrä ja vahvuus	
	Aloitus-ylläpitoannos (0,13–0,25 mg/kg/vrk)	Tilapäinen suuri annos (0,26–0,40 mg/kg/vrk)
	<b>1 mg</b>	
2,5–4	½	1
>4–6	1	1½
>6–8	1–½	2–2½
>8–11,5	1½–2	2½–3
	<b>2 mg</b>	
>11,5–15	1–1½	2
>15–23	1½–2	2½–3
	<b>4 mg</b>	
>23–30	1–1½	2
>30–40	1½–2	2½–3
>40–60	2–2½	3–4

Annos on säädettävä niin, että koiran vointi pysyä hyvinä, ja munuaisten toimintaan ja elektrolyyttitasoon on kiinnitettävä huomiota. Kun kongestivisen sydämen vajaatoiminnan oireet on saatu hoidettua ja koiran tila on vakaa, voidaan pitkäkestoista virtsaneritystä lisäävää hoitoa tällä valmistella tarvittaessa jatkaa pienimmällä mahdollisella tehokkaalla annoksella.

**ANNOSTUSOHJEET:** Jos koira ei ota tabletteja spontaanisti, ne voidaan antaa ruoan kanssa tai suoraan suuhun.

**VAROAIKA (VAROAJAT):** Ei oleellinen.

**SÄILYTYSOLOSUHTEET:** Ei lasten näkyville eikä ulottuville. Ei erityisiä säilytysohjeita. Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu ulkopakkauksessa ja läppäpainopakkauksessa EXP jälkeen. Erääntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää. Käyttämättömät tabletit ovat pitää säilyttää läppäpainopakkauksessa ja käyttää seuraavalla annostelukerralla. Säilytä tabletit eläinten ulottumattomissa, jotta niitä ei nieltäisi vahingossa.

**ERITYISVAROITUKSET**

**Eritysvaroitukset kohde-eläinlajeittain:** Aloitus- tai ylläpitoannosta voidaan nostaa tilapäisesti, jos keuhkopöhö (akuutti keuhkoödeema), joka vaatii kiireellistä hoitoa. Munuaisten toiminta (veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden sekä virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhteen mittaus), nestetasapaino ja seerumin elektrolyyttejä on tarkkailtava ennen hoitoa ja hoidon aikana säännöllisin väliajoin hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella (ks. kohdat "Vasta-aiheet" ja "Haittavaikutukset"). Toistuvassa käytössä virtsaneritystä lisäävä vaste torasemidin voi voimistua aika kuluessa, etenkin jos käytetään suurempia vuorokausannoksia kuin 0,2 mg/kg. Säännöllistä seurantaa on harkittava. To- rasemidia on käytettävä varoen koirilla, joilla on diabetes mellitus. Jos koiralla on diabetes, glykemian seurantaa suositellaan ennen hoitoa ja hoidon aikana. Elektrolyyttien ja/tai nesteen epätasapaino on korjattava ennen torasemidihoidon aloitusta. Torasemidi lisää jonon tunnetta, ja koirilla pitää tästä systyä olla saatavilla raikasta juomavettä. Jos koiralla esiintyy syyntämätömyyttä ja/tai oksentelua ja/tai uneliaisuutta (letargia) tai jos annosta on muutettu, munuaisten toiminta (veren urea- ja kreatiniinipitoisuus ja virtsan proteiinin ja kreatiniinin (UPC) suhde) on arvioitava. Isemid®-valmisteen hoito ensisijaisena lääkkeenä on osoitettu kliinisessä kenttätutkimuksessa. Tämän eläinlääkkeen käyttöä jonkin toisen loop-diureetin korvaajana ei ole arvioitu, joten valmisteen voi vaihtaa annostaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu koirilla, jotka painavat alle 2,5 kg. Alle 2,5 kg painaville koirille valmistetta voidaan käyttää annostaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella. Tabletit ovat maustettuja.

**Eritiset varoitomenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:** Tämä eläinlääkevalmiste saattaa nieltynä aiheuttaa thentynyttä virtsaamista, jonon tunnetta ja/tai maha-suolikanavan häiriöitä ja/tai matala verenpaineita (hypotensio) ja/tai nestehukkaa. Pöluoitett tabletit on laitettava läppäpainopakkauksessa takaisin alkupeiraaseen koteloon, jotta ne eivät ole lasten ulottuvilla. Jos vahingossa nielet valmistetta tai etenkin jos lapsi nielee sitä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkaukseloste tai myyntipäällys. Tämä eläinlääkevalmiste voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (allergia reaktioita) henkilöille, jotka ovat herkistyneet torasemidille. Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä torasemidille, sulfonamideille tai apuainelle, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Jos allergisia reaktioita ilmenee, käänny lääkärin puoleen ja näytä valmisteen pakkauksen hänelle. Pese kädet käytön jälkeen.

**Tiineys ja imety:** Laboratoriotutkimuksissa rotilla ja kaneilla on löydetty näyttöä sikiölle myrkyllisistä vaikutuksista, kun on käytetty emolle myrkyllisiä annoksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta ei ole selvitetty kohde-eläinlajeilla. Valmisteen käyttöä ei suositella tiineyden ja imetyksen aikana tai siitoseläimille.

**Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:** Loop-diureettien ja ei-steroidaalien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa vähentyneeseen natriureettiseen vasteeseen. Samanaikainen käyttö ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden, aminoglykosidien tai kefalosporiinen kanssa voi lisätä kysaisten lääkevalmisteiden myrkyllisyyttä muunnsille ja/tai sisäkorvale. Torasemidi voi vaikuttaa vastakkaisesti (antagonisoitua) suun kautta otettavien hypoglykeemisten aineiden toimintaan. Torasemidi saattaa lisätä sulfonamidiallergian riskiä. Kaliumkannat vaikutukset voivat voimistua yhteiskäytössä kortikosteroidien kanssa. Yhteiskäyttöä amfetosiinin RN kanssa saattaa lisätä munausiemyrkyllisyyden riskiä ja elektrolyyttitasapaino häiriöiden voimistumista. Torasemidin ja digoksiinin yhteiskäytöstä ei ole ilmoitettu farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, mutta hypokalemia voi voimistaa digoksiinilääkityksen aiheuttamaa rytmihäiriötä. Torasemidi voi vähentää salsylaattien eritystä munuaisten kautta, jolloin myrkyllisyyksen kasvaa. Torasemidia on käytettävä varoen muiden plasmaproteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkkeiden kanssa. Koska proteiineihin sitoutumisen helpottaa torasemidin käyttöä munuaisten kautta, toisen lääkkeen aiheuttama sitoutumisen vähentyminen saattaa aiheuttaa diureettista resistenssiä.

Torasemidin samanaikainen käyttö muiden sytokromi P450–entsyymiperheen metaboliinien aineiden kanssa, esim. enalapriili, buprenorfiini, doksiyikliini, siklosporini (3A4) ja isofluraani, sevofluraani, teofylliini (2E1), saattaa vähentää niiden puhdistumaa verenkierrosta. Verenpainetta alentavien eläinlääkkeiden, etenkin angiotensinikonvertaasin estäjien (ACE) vaikutus saattaa hehottaa yhteiskäytössä torasemidin kanssa.

**Yliannostus (oireet, häätötoimenpiteet, vastalääkkeet):** Kun tervelle koirille annettiin enimmäisannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos viitenä peräkkäisenä päivänä, minkä jälkeen ylläpitohoitona annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 kertaa ja 5 kertaa suurempi annos 177 vuorokauden ajan, suostellun annoksen aiheuttamien vaikutusten lisäksi (ks. kohta "Haittavaikutukset") havaittiin histopatologia muutoksia muunnsissa (interstitiaalinen tulehdus, munaistehyeyden laajentuminen ja kapselinaaliset rakkulat). Muunnsiin liittyvät muutokset olivat havaittavissa vielä 28 vuorokautta hoidon päätyttyä. Muutosten mikroskooppiset ominaisuudet viitatasivat siihen, että muutokset olivat parannassa. Näiden muutosten voidaan todennäköisesti katsoa johtuvan farmakodynaamisesta vaikutuksesta (diureesi), eivätkä ne liity munaikeräiseen kovettumataudista (glomeruloklerosoista) tai soluvälittään sidekudostumisesta (interstitiaalisesta fibroosista) saatuu näyttöön. Koirilla, jolle annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta enintään 5 kertaa suurempi annos, havaittiin ohimeneviä annostavien muutoksia lisämunuaisissa. Näitä oli lieviä tai kohtalaisen reaktiivinen liiakasvu (hypertrofia/hyperplasia), ja ne olivat otlettavasti yhteydessä korkeaan aldosteronin tuotantoon. Seerumin albumiinin pitoisuuden havaittiin nousevan. Joillakin eläimillä, jolle annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 5 kertaa suurempi annos, havaittiin EKG-muutoksia, joihin ei liittynyt kliinisiä merkkejä (korkea P-aalto ja/tai QT-jan piteneminen). Plasmam elektrolyyttiarvojen muutosten yhteyttä EKG-muutoksiin ei voida poissulkea. Kun tervelle koirille annettiin suurinta suositeltua hoitoannosta 3 ja 5 kertaa suurempi annos, havaittiin syyntämötömyyttä, joka johti joissakin tapauksissa painon laskuun. Yliannostustapauksessa hoitava eläinlääkäri päättää hoidosta havaittavissa olevien merkkien perusteella.

**ERITYISET VAROITAMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI:** Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti. **PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSLOSTE ON VIIMEKSI HYÖKSYT- TÄVÄ:** Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>.

**MUUT TIEDOT**

**Pakkauuskoot:** Yhdessä läppäpainopakkauksessa on 10 tablettia, ja läppäpainopakkaukset on pakattu pahvirasiaan. Kaikista vahvuuksista on saatavilla 30n ja 90n tablettien pakkaukset. Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

**Farmakodynamikka:** Torasemidi on pyridiyli-3-sulfonyyliurearyhmän loop-diureetti. Torasemidin kemiallinen rakenne on loop-diureettien (kuten Furosemidi) ja kloridikanavan salpaajien välillä. Torasemidin pääsäälinen vaikutuskohta on Henlen jonoon nouseva paksu osa, jolla se on vuorovaikutuksessa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-kohtansportterin kanssa lumeniaisen kalvon puolelta (virtsan puoli) ja salpaa natriumin ja kloridin takaisinemytymisen. Tämän vuoksi torasemidin virtsaneritystä lisäävä vaikutus korreloi paremmin sin kanssa, kuinka paljon torasemidi erittyy virtsaan kuin sen pitoisuuden veressä. Koska vesi ei pysty läpäisemään Henlen lington nousevaa osaa, Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>in siirtymisen esto lumenista olosuhteita suurentaa ionien pitoisuus lumenissa ja tekee medullaarisesta kudoksesta hypertonisen. Näin veden takaisinemytymien kokoojaputekta estyy ja veden määrä lumeniaisen kalvon puolella lisääntyy. Torasemidi aiheuttaa huomattavan, annosriippuvaisen virtsan virtauksen lisääntymisen sekä natriumin ja kalumin virtsaan erittymisen lisääntymisen. Torasemidilla on voimakkaampi ja pitempikestoinen virtsaneritystä lisäävä vaikutus kuin furosemidilla.

**Farmakokinetiikka:** Koirilla yhden suonennsäisen 0,2 mg/painokg- annoksen jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistus oli 22,1 ml/h, keskimääräinen jakautumiskapasiteetti oli 166 ml/kg ja keskimääräinen terminaalinen puolintomisaika oli noin 6 tuntia. Suun kautta annetun 0,2 mg/painokg- annoksen jälkeen absoluuttinen hyötöyosuus oli plasmapitoisuus-aika-tietojen perusteella noin 99 % ja virtsapitoisuus-aika-tietojen perusteella 93 %. Ruokinta lisäsi merkittävästi torasemidin AUC<sub>0-∞</sub>-arvoa 37 prosentilla ja viivästytti hieman T<sub>max</sub>-arvoa, mutta paasto-olosuhteissa (2015 mikrog/l) ja syötettyinä (2221 mikrog/l) suurimmat pitoisuudet (C<sub>max</sub>) ovat suunnilleen sama. Tämän lisäksi torasemidin virtsaneritystä lisäävä teho on suunnilleen sama sekä syötetyillä eläimillä että paasto-olosuhteissa. Näin ollen lääke voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Koirilla sitoutuminen plasmam proteiineihin on > 98 %. Suuri osa annoksesta (noin 60 %) erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena. Torasemidi erittyy virtsaan suunnilleen sama määrää paasto-olosuhteissa (61 %) ja syötettyinä (59 %). Virtsaata tunnistettiin kaksi metaboliittia (dealkyloituun ja hydroksyloituun metaboliitti). Kanta-ainetta metaboloivat hepatiitsen sytokromi P450n ei perheen isoentsyymit 3A4 ja 2E1, sekä vähemmässä määrin myös 2C9. Kertymistä ei havaittu millään annoksella (0,1–0,4 mg/kg), kun torasemidiä annettiin toistuvasti suun kautta kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, vaikka vähäisellä yliannoksella havaittiin riippuvuus annokseen.