1. VETERINÆRPREPARATETS 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)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tyggetablett inneholder:

Virkestoff:
Isemid 1 mg tyggetabletter
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tyggetabletter
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tyggetabletter
Torasemid 4 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon (K30)
Pulver med svineleversmak
Sukker, komprimerbart
Krysspovidon (type B)
Magnesiumstearat

Avlang brun tyggetablett med delestrek.

Tyggetabletten kan deles inn i like halvdeler.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Hund.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver målart

Til behandling av kliniske symptomer forårsaket av kongestiv hjertesvikt hos hund, inkludert lungeødem.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved nyresvikt.
Skal ikke brukes ved alvorlig dehydrering, hypovolemi eller hypotensjon.

Skal ikke brukes samtidig med andre loop-diuretika.
Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Dersom lungeødemet forverres og utvikles til alveolært ødem kan start-/vedlikeholdsdosen økes midlertidig. (se pkt. 3.9).

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:
Ved akuttbehandling av kritisk syke hunder med lungeødem, bør bruk av injeksjonspreparater vurderes før man starter behandling med oralt administrert diuretika.

Nyrefunksjon (måling av urea- og kreatininnivå i blod samt urin protein/kreatinin ratio (UPC)), hydreringsstatus og serumelektrolyttstatus bør monitoreres jevnlig før og under behandling i samsvar med nytte/risikovurdering gjort av behandlende veterinær (se pkt. 3.3 og 3.6 i preparatomtalen).
Den diuretiske effekten av torasemid kan øke over tid ved gjentatt dosering, særlig ved doser som overstiger 0,2 mg/kg/dag. I slike tilfeller bør hyppigere monitorering vurderes.

Torasemid bør brukes med forsiktighet ved diabetes mellitus. Det er anbefalt å monitorere blodsukkernivået hos diabetiske dyr før og under behandling. Allerede eksisterende forstyrrelser i elektrolytt- og/eller væskebalansen bør korrigeres før behandling med torasemid.

Ettersom torasemid gir økt tørst, bør hunder under behandling alltid ha tilgang til friskt drikkevann.
Ved nedsatt appetitt og/eller oppkast og/eller letargi, eller ved justering av behandlingsregime, bør nyrefunksjonen kontrolleres (måling av urea- og kreatininnivå i blod samt urin protein/kreatinin ratio (UPC)).

Effekten av preparatet er dokumentert i et klinisk feltforsøk der det ble brukt som førstelinjepreparat. Overgang fra behandling med et alternativt loop-diuretika til dette veterinærpreparatet er ikke undersøkt, og en slik endring bør bare gjennomføres basert på en nytte/risikovurdering utført av behandlende veterinær.

Preparatets sikkerhet og effekt ved bruk hos hunder som veier mindre enn 2,5 kg er ikke undersøkt. Hos disse dyrene skal preparatet kun brukes i samsvar med behandlende veterinærs nytte/risikovurdering.

Tyggetablettene er smakstilsatt.
For å hindre utilsiktet inntak skal tablettene oppbevares utilgjengelig for dyr.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:
Ved inntak kan dette preparatet forårsake økt urinering, tørst og/eller gastrointestinale forstyrrelser og/eller hypotensjon og/eller dehydrering. For å forhindre at barn får adgang til preparatet bør enhver tablettrest føres tilbake til blisterpakningen og deretter til kartongen. Ved utilsiktet inntak, særlig hos barn, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Preparatet kan føre til hypersensitivitetsreaksjoner (allergiske reaksjoner) hos personer som er sensitive for torasemid.
Personer med kjent hypersensitivitet overfor torasemid, sulfonamider eller noen av hjelpestoffene bør unngå kontakt med preparatet. Ved symptomer på en allergisk reaksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Vask hendene etter bruk.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Hund:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Nedsatt nyrefunksjon Økning i nyreverdier i blod Elektrolyttforstyrrelse[1] Hemokonsentrasjon
Vanlige (1 til 10 dyr / 100 behandlede dyr):	Gastrointestinale symptomer[2] (som oppkast og diaré) Polyuri, urininkontinens Anoreksi, dehydrering, vekttap, legargi, polydipsi
Uspesifisert frekvens (kan ikke estimeres fra tilgjengelige data)	Tørr slimhinne (munn)[3], økt pH i urin[3], redusert urin specifikk vekt[3], økning i serumkonsentrasjon av glukose og aldosteron[3] (reversibel)

[1] Endringer i klorid-, natrium-, kalium-, fosfor-, magnesium- og kalsiumnivå.
[2] Episodevise
[3] Effekter som er forbundet med den farmakologiske aktiviteten til torasemid observert ved anbefalt dosering hos friske hunder.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se pakningsvedlegget for respektive kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Preparatets sikkerhet hos hund ved bruk under drektighet og diegivning er ikke klarlagt.
Bruk under drektighet, diegivning eller til dyr som brukes i avl er ikke anbefalt.
Laboratoriestudier i rotte og kanin har vist tegn på fostertoksiske effekter ved maternotoksiske doser.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av loop-diuretika og NSAIDs kan føre til redusert natriuretisk respons.

Samtidig bruk av NSAIDs, aminoglykosider eller cefalosporiner kan øke risikoen for nefrotoksisitet og/eller ototoksisitet. Torasemid kan motvirke effekten av orale blodsukkersenkende preparater. Torasemid kan øke risikoen for allergi mot sulfonamider.

Ved samtidig bruk av kortikosteroider kan effekten av kaliumtap forsterkes.
Samtidig bruk av amfotericin B kan føre til økt risiko for nefrotoksisitet og intensivering av elektrolyttubalanse.

Det er ikke rapportert om farmakokinetiske interaksjoner i forbindelse med samtidig bruk av torasemid og digoksin. Hypokalemi kan imidlertid intensivere digoksin-induserte arytmier.

Torasemid kan redusere renal utskillelse av salisylater. Dette fører til økt risiko for toksisitet.

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av torasemid sammen med andre sterkt plasmaproteinbundne legemidler. Ettersom proteinbinding fremmer renal utskillelse av torasemid, kan redusert binding på grunn av fortrengning av et annet legemiddel være en årsak til redusert diuretisk effekt.

Samtidig administrering av torasemid med andre legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-familiene 3A4 (f.eks.: enalapril, buprenorfin, doksysyklin, ciklosporin) og 2E1 (isofluran, sevofluran, teofyllin) kan redusere utskillelsen av disse fra den systemiske sirkulasjonen.
Effekten av antihypertensive legemidler, spesielt angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, kan potenseres ved samtidig bruk av torasemid.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Gis oralt.

Anbefalt dose ved oppstart og til vedlikehold er 0,13 til 0,25 mg torasemid/kg kroppsvekt/dag gitt én gang daglig.

Ved moderat til alvorlig lungeødem kan dosen om nødvendig økes opp til en maksimal dosering på 0,4 mg/kg kroppsvekt/dag én gang daglig.

Doser på 0,26 mg/kg eller høyere skal ikke gis i mer enn 5 dager. Deretter bør dosen reduseres til anbefalt vedlikeholdsdosering. Det anbefales at hunden undersøkes av veterinær få dager etter dosereduksjon.
Følgende tabell viser dosejusteringsskjemaet innenfor det anbefalte doseområdet på 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Hund Kroppsvekt (kg)	**Antall og styrke på Isemid tyggetablettene som skal administreres**	
	Start/vedlikeholdsdose (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	**Midlertidig høy dose** (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 bør titreres for å ivareta pasientkomfort med hensyn til nyrefunksjon og elektrolyttstatus.

Når symptomene på kongestiv hjertesvikt er under kontroll og pasienten er stabil, fortsettes behandlingen med laveste effektive dose. Dette er spesielt viktig dersom langvarig diuretisk behandling med torasemid er nødvendig.

Dersom tyggetabletten ikke tas spontant av hunden, kan den også gis med mat eller direkte i munnen.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Hos friske hunder som fikk 3 og 5 ganger maksimal dose i 5 påfølgende dager etterfulgt av 177 daglige administrasjoner på 3 og 5 ganger høyeste anbefalte vedlikeholdsdose, ble det observert histopatologiske forandringer i nyrene (interstitiell inflammasjon, dilatasjon av nyretubuli og subkapsulære cyster) i tillegg til effektene som ble observert etter anbefalt dosering (se pkt. 4.6). Nyreforandringene var fortsatt tilstede 28 dager etter avsluttet behandling. Funn ved mikroskopisk undersøkelse av disse lesjonene tydet på en pågående reparasjonsprosess. Disse lesjonene kan mest sannsynlig anses som et resultat av den farmakodynamiske effekten (diurese) og var ikke forbundet med tegn på glomerulosklerose eller interstitiell fibrose. Forbigående forandringer i binyrene i form av minimal til moderat reaktiv hypertrofi/hyperplasi ble observert hos hunder som ble behandlet med opptil 5 ganger høyeste anbefalte dose. Disse forandringene var antakelig relatert til høy produksjon av aldosteron. Det ble observert økt konsentrasjon av albumin i serum. EKG-forandringer (økt P-bølge og/eller QT-intervall) som ikke var forbundet med kliniske symptomer ble observert hos noen dyr etter administrering av 5 ganger høyeste anbefalte dose. Endringer i plasmaelektrolyttnivå kan ikke utelukkes som årsak til disse EKG-forandringene.

Hos noen av de friske hundene som fikk 3 og 5 ganger høyeste anbefalte dose ble det observert redusert appetitt som videre førte til vekttap.

Behandling ved overdosering avgjøres av ansvarlig veterinær og bør baseres på observerte symptomer.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATC vet-kode: QC03C A04

4.2 Farmakodynamikk

Torasemid er et loop-diuretikum i klassen pyridin-3-sulfonylurea, også kalt «high-ceiling diuretika». Torasemid har en kjemisk struktur mellom loop-diuretika (som furosemid) og Cl^--kanalblokkere. Torasemid virker primært i den tykke delen av den oppadstigende grenen av Henles sløyfe. Der interfererer torasemid med Na^+-K^+-$2Cl^-$ -kanalen i den luminale membranen (på urinsiden) og blokkerer aktiv reabsorpsjon av natrium og klorid. Derfor korrelerer den diuretiske aktiviteten av torasemid bedre med utskillelse av torasemid i urinen enn med konsentrasjonen i blodet.

Ettersom den oppadstigende del av Henles sløyfe er ugjennomtrengelig for vann, vil inhibert transport av Na^+ og Cl^- fra lumen til interstitium føre til økt konsentrasjon av ioner i lumen. Dette produserer hypertonisitet i nyremargens interstitium. Derved hemmes reabsorbsjonen av vann fra oppsamlingskanalen og volumet av vann på luminalsiden øker.
Torasemid forårsaker en signifikant, doseavhengig økning i urinstrøm og utskillelse av natrium og kalium over nyrene. Torasemid har en kraftigere og mer langtidsvirkende diuretisk effekt enn furosemid.

4.3 Farmakokinetikk

Etter en intravenøs enkeltdose til hund på 0,2 mg torasemid/kg kroppsvekt var gjennomsnittlig total clearance 22,1 ml/time/kg med et gjennomsnittlig distribusjonsvolum på 166 ml/kg og en gjennomsnittlig terminal halveringstid på ca. 6 timer. Etter oral administrering av 0,2 mg torasemid/kg kroppsvekt er absolutt biotilgjengelighet omtrent 99 % basert på plasmakonsentrasjon-tidsdata og 93 % basert på urinkonsentrasjon-tidsdata.

Fôring fører til signifikant økt $AUC_{0-\infty}$ for torasemid (37 %). Fôring fører også til mildt forlenget T_{max}. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er imidlertid omtrent den samme hos fastende og ikke-fastende dyr (henholdsvis 2015 mikrog/l og 2221 mikrog/l). Likeledes er den diuretiske effekten av torasemid omtrent lik uavhengig av om dyret er fastende eller ikke. Derfor kan preparatet gis både med og uten fôr.

Hos hund er graden av plasmaproteinbinding > 98 %.
En stor andel av dosen (ca. 60 %) skilles ut i urinen som uendret morsubstans. Andelen som skilles ut i urin er omtrent den samme hos fastende og ikke-fastende dyr (henholdsvis 61 % og 59 %).
To metabolitter (en dealkylert og en hydroksylert metabolitt) har også blitt funnet i urin.
Morsubstansen metaboliseres av de hepatiske cytokrom P450-familiene 3A4 og 2E1, samt i mindre grad av 2C9.
Det er ikke observert akkumulering av torasemid etter gjentatt oral administrering én gang daglig i 10 dager, uansett hvilken dose som er administrert (fra 0,1 til 0,4 mg/kg), selv om en liten supradose-proporsjonalitet kan observeres.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Ikke relevant.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 4 år.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Eventuelle gjenværende tablettdeler skal oppbevares i blisterpakningen og benyttes ved neste administrering.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Blisterpakning av polyamid/aluminium/PVC, termoforseglet av aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelser:
Pappeske med 30 eller 90 tyggetabletter.
Hver blister inneholder 10 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparateller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.