

## 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Isemid 1 mg tuggtabletter för hund (2,5 – 11,5 kg)  
Isemid 2 mg tuggtabletter för hund (> 11,5 - 23 kg)  
Isemid 4 mg tuggtabletter för hund (> 23 - 60 kg)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tuggtablett innehåller:

### **Aktiv(a) substans(er):**

Isemid 1 mg tuggtabletter

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg tuggtabletter

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg tuggtabletter

Torasemid 4 mg

### **Hjälpämne(n):**

<b>Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar</b>
Laktos monohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K30)
Svinleverpulver
Maltodextrinsackaros
Krospovidon (typ B)
Magnesiumstearat

Avlång, brun tuggtablett med brytskåra.  
Tuggtablett kan delas i två lika stora delar.

## 3. KLINISKA UPPGIFTER

### 3.1 Djurslag

Hund

### 3.2 Indikationer för varje djurslag

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

### 3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid njursvikt.  
Använd inte vid dehydrering, hypovolemi eller hypotension.  
Använd inte samtidigt med andra loopdiuretika.  
Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena.

### 3.4 Särskilda varningar

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

### 3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

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

Njurfunktion (mätning av urea och kreatinin i blodet, protein:kreatinin kvot i urin (UPC)), vätskebalans samt elektrolytnivåer i serum bör kontrolleras före och under behandling med mycket regelbundna intervaller i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning (se avsnitt 4.3 och 4.6). Det diuretiska svaret på torasemid kan öka över tid vid upprepad dosering, särskilt vid doser högre än 0,2 mg per kg och dag, därför bör tätare kontroller övervägas.

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

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

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

Effekten av det veterinärmedicinska läkemedlet 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 det veterinärmedicinska läkemedlet 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.

Tuggetabletterna är smaksatta.

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

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

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

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

Tvätta händerna efter användning.

#### Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

### 3.6 Biverkningar

#### Hund:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Njurinsufficiens Ökning av renala blodparametrar Elektrolytrubbningar <sup>1</sup> Koncentrering av blodet
Vanliga (1 till 10 av 100 behandlade djur):	Symtom från mag-tarmkanalen <sup>2</sup> (t.ex. kräkning, diarré) Polyuri, Urinläckage Anorexi, Dehydrering, Viktförlust, Slöhet, Polydipsi
Ospecificerad frekvens (kan ej uppskattas utifrån tillgängliga data)	Muntorrhet <sup>3</sup> , Ökning av urinens pH <sup>3</sup> , Minskning av urinens specifika vikt (densitet) <sup>3</sup> , Reversibel ökning av glukos- och aldosteronkoncentrationen i serum <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Förändringar i nivåerna av klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium och kalcium.

<sup>2</sup>Dessa symtom är tillfälliga.

<sup>3</sup>Effekter förenliga med den farmakologiska aktiviteten hos torasemid observerades hos friska hundar vid rekommenderad dos.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se även avsnitt 16 i bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

### 3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

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

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

### 3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Torasemid kan motverka effekten av orala hypoglykemiska läkemedel.

Torasemid kan öka risken för sulfonamidallergi.

Vid samtidig administrering av kortikosteroider kan effekterna av kaliumförlust förstärkas.

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

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

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

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

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

### 3.9 Administreringsvägare och dosering

Oral användning.

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

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

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

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

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

Hundens kroppsvikt (kg)	Antal och styrka på Isemid tabletter som ska administreras	
	Start/Underhållsdos (0,13 till 0,25 mg/kg/dag)	Tillfällig högre dos (0,26 till 0,40 mg/kg/dag)
	<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 diuretikabehandling med detta läkemedel krävs ska behandlingen fortsätta vid den lägsta effektiva dosen när tecken på kronisk hjärtsvikt är under kontroll och patienten är stabil.

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

### **3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)**

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

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

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

### **3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens**

Ej relevant.

### **3.12 Karenstider**

Ej relevant.

## **4. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **4.1 ATCvet-kod: QC03CA04**

### **4.2 Farmakodynamik**

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

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

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

### **4.3 Farmakokinetik**

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

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

Hos hund är plasmaproteinbindningen >98%.

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

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

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

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

## **5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **5.1 Viktiga inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **5.2 Hållbarhet**

Hållbarhet i öppnad förpackning: 4 år

### **5.3 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

### **5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)**

Blistерförpackning av polyamid/aluminium/PVC, termoförseglad med en aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar:

Pappkartong innehållande 30 eller 90 tuggtabletter.

Varje blisterförpackning innehåller 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen**

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

**6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ceva Santé Animale

**7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/2/18/232/001-006

**8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 09/01/2019

**9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<{DD/MM/ÅÅÅÅ}>

**10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET**

Receptbelagt läkemedel

Uförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas  
(<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)