

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Isemid 1 mg Kautabletten für Hunde (2,5–11,5 kg)
Isemid 2 mg Kautabletten für Hunde (> 11,5–23 kg)
Isemid 4 mg Kautabletten für Hunde (> 23–60 kg)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält:

Wirkstoff:

Isemid 1 mg Kautabletten
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg Kautabletten
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg Kautabletten
Torasemid 4 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Schweineleberaromapulver
Komprimierbarer Zucker
Crospovidon (Typ B)
Magnesiumstearat

Längliche braune Kautabletten mit Bruchrille.

Die Kautabletten können in Hälften geteilt werden.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Hund.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Zur Behandlung der klinischen Symptome dekompensierter Herzinsuffizienz bei Hunden, einschließlich Lungenödem.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Niereninsuffizienz.

Nicht anwenden bei Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie.

Nicht gleichzeitig mit anderen Schleifendiuretika anwenden.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Die Anfangs-/Erhaltungsdosis kann vorübergehend erhöht werden, wenn der Schweregrad eines Lungenödems zunimmt, d. h. wenn es sich zu einem alveolären Ödem verschlechtert (siehe auch Abschnitt 3.9).

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Bei Hunden mit akutem Lungenödem, die eine Notfallbehandlung benötigen, sollte zuerst die Anwendung von injizierbaren Tierarzneimitteln erwogen werden, bevor mit der Gabe von oralen Diuretika begonnen wird.

Vor und während der Behandlung sind die Nierenfunktion (Bestimmung des Harnstoffs und Kreatinins im Blut sowie des Protein/Kreatinin-Verhältnisses im Urin (UPC)), der Hydratationsstatus und Serumelektrolyte in sehr regelmäßigen Abständen, basierend auf der Nutzen-Risiko-Bewertung des verantwortlichen Tierarztes zu kontrollieren (siehe auch Abschnitt 3.3 und 3.6 dieser Fachinformation). Das diuretische Ansprechen auf Torasemid kann bei wiederholter Dosierung mit der Zeit zunehmen, insbesondere bei Dosen von mehr als 0,2 mg/kg/Tag, daher sind Kontrollen in kürzeren Abständen zu erwägen.

Bei Vorliegen von Diabetes mellitus ist Torasemid nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei diabetischen Tieren wird die Überwachung der Glykämie vor und während der Behandlung empfohlen. Bei Hunden mit vorliegender Störung des Elektrolyt- und/oder Wasserhaushaltes ist diese Störung zu korrigieren, bevor mit der Anwendung von Torasemid begonnen wird.

Da Torasemid zu vermehrtem Durstgefühl führt, ist dafür zu sorgen, dass der Hund stets Zugang zu Trinkwasser hat.

Bei Auftreten von Appetitlosigkeit und/oder Erbrechen und/oder Lethargie sowie bei Anpassungen der Behandlung ist die Nierenfunktion (Harnstoff und Kreatinin im Blut sowie Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPC)) zu untersuchen.

In einer klinischen Feldstudie wurde die Wirksamkeit des Tierarzneimittels als Mittel der ersten Wahl nachgewiesen. Da ein Therapiewechsel von einem anderen Schleifendiuretikum auf dieses Tierarzneimittel nicht mit einer Studie überprüft wurde, ist eine solche Umstellung nur auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Bewertung des verantwortlichen Tierarztes vorzunehmen.

Für Hunde mit einem Körpergewicht unter 2,5 kg wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht nachgewiesen. Bei diesen Tieren ist das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt anzuwenden.

Die Kautabletten sind aromatisiert.

Bewahren Sie die Kautabletten außerhalb der Reichweite von Tieren auf, um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Bei Einnahme kann dieses Tierarzneimittel zu vermehrter Urinausscheidung, starkem Durst und/oder gastrointestinalen Störungen und/ oder Hypotonie und/oder Dehydratation führen. Reste von nur teilweise verabreichten Tabletten sind wieder in der Blisterpackung und diese in der Originalverpackung aufzubewahren, so dass sie besser vor dem Zugriff von Kindern geschützt sind. Bei versehentlicher Einnahme (insbesondere durch ein Kind) ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Bei Personen, die gegenüber Torasemid sensibilisiert sind, kann dieses Tierarzneimittel Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) hervorrufen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Torasemid, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile

sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Wenn Anzeichen einer Allergie auftreten, ist sofort ärztlicher Rat einzuholen und die Packungsbeilage oder das Etikett dem Arzt vorzuzeigen.

Nach der Verabreichung Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Hund:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Niereninsuffizienz erhöhte Nierenwerte Störung im Elektrolythaushalt ¹ Hämokonzentration
Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tiere):	Störung des Verdauungstraktes ² (z.B. Erbrechen, Diarrhöe) Polyurie, Harninkontinenz Anorexie, Dehydratation, Gewichtsverlust, Lethargie, Polydipsie
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden):	Trockene Schleimhaut (oral) ³ ; Alkaliurie ³ , verminderte Urinkonzentration ³ , erhöhte Glukose- und Aldosteron-Serum-Konzentrationen ³ (reversibel)

¹ Veränderungen des Chlor-, Natrium-, Kalium-, Phosphor-, Magnesium- und Kalziumspiegels

² Diese Symptome sind vorübergehend.

³ Wirkungen, die sich aus der pharmakologischen Aktivität von Torasemid ergeben, wurden bei gesunden Hunden bei der empfohlenen Dosierung beobachtet,

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde für Hunde nicht belegt. Die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation sowie bei Zuchttieren wird nicht empfohlen.

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Anzeichen von Fetotoxizität bei maternotoxischen Dosen gezeigt.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika und NSAIDs kann zu einer verringerten Natriurese-Reaktion führen.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Tierarzneimittels mit NSAIDs, Aminoglykosiden oder Cephalosporinen kann das Risiko für Nephrotoxizität und/oder Ototoxizität solcher Tierarzneimittel erhöhen.

Torasemid kann die Wirkung oraler Antidiabetika antagonisieren.

Torasemid kann das Risiko einer Sulfonamidallergie erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Kortikosteroiden können die Auswirkungen des Kaliumverlusts verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amphotericin B sind ein erhöhtes Potenzial für Nephrotoxizität und verstärkte Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt zu beobachten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Torasemid und Digoxin wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, jedoch kann eine Hypokaliämie Digoxin-induzierte Arrhythmien verstärken.

Torasemid kann die renale Ausscheidung von Salicylaten verringern und so das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Torasemid und anderen Wirkstoffen, die stark an Plasmaproteine gebunden sind, ist besondere Vorsicht angezeigt. Da die Proteinbindung die renale Sekretion von Torasemid begünstigt, kann eine Verringerung der Bindung infolge einer Verdrängung durch einen anderen Wirkstoff zu diuretischer Resistenz führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und anderen Substanzen, die durch die Cytochrom-P450-Familien 3A4 (z. B. Enalapril, Buprenorhin, Doxycyclin, Cyclosporin) und 2E1 (Isofluran, Sevofluran, Theophyllin) verstoffwechselt werden, kann deren Clearance aus dem systemischen Blutkreislauf verringern.

Die Wirkung von Antihypertensiva, besonders von Inhibitoren des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE), kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Torasemid verstärkt werden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zum Eingeben.

Die empfohlene Anfangs-/Erhaltungsdosis beträgt 0,13 bis 0,25 mg Torasemid pro kg Körpergewicht pro Tag, einmal täglich.

Bei mittelschwerem bis schwerem Lungenödem kann die Dosis bei Bedarf bis zu einer Höchstdosis von 0,4 mg/kg/Tag einmal täglich gesteigert werden.

Dosen von 0,26 mg/kg und höher sollten höchstens für einen Zeitraum von 5 Tagen angewendet werden. Danach sollte die Dosis auf die Erhaltungsdosis reduziert und der Hund ein paar Tage später tierärztlich untersucht werden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Schema für Dosisanpassungen im empfohlenen Dosisbereich von 0,13 bis 0,4 mg/kg/Tag:

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl und Dosisstärke der zu verabreichenden Isemid-Kautabletten	
	Anfangs-/Erhaltungsdosis (0,13 bis 0,25 mg/kg/Tag)	Temporäre hohe Dosis (0,26 bis 0,40 mg/kg/Tag)
	1 mg	
2,5 bis 4	½	1
> 4 bis 6	1	1 + ½
> 6 bis 8	1 bis 1 + ½	2 bis 2 + ½
> 8 bis 11,5	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
	2 mg	
> 11,5 bis 15	1 bis 1 + ½	2
> 15 bis 23	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
	4 mg	
> 23 bis 30	1 bis 1 + ½	2
> 30 bis 40	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
> 40 bis 60	2 bis 2 + ½	3 bis 4

Die Dosis ist so einzustellen, dass das Wohlbefinden des Tiers gewährleistet ist, bei gleichzeitiger Kontrolle von Nierenfunktion und Elektrolythaushalt. Sobald die Symptome der dekompensierten Herzinsuffizienz gelindert sind und das Tier stabil ist, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis fortgesetzt werden, sofern eine langfristige Diurese mit diesem Tierarzneimittel erforderlich ist.

Wenn der Hund die Kautablette nicht spontan aufnimmt, kann sie auch mit Futter vermischt oder direkt ins Maul gegeben werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Nach Verabreichung des 3- und 5-Fachen der Höchstdosis an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und anschließender täglicher Verabreichung des 3- und 5-Fachen der höchsten empfohlenen Erhaltungsdosis an 177 Tagen an gesunde Hunde wurden zusätzlich zu den Auswirkungen, die auch nach Verabreichung der empfohlenen Dosis zu beobachten waren, histopathologische Veränderungen der Nieren (interstitielle Entzündung, Dilatation von Nierentubuli und subkapsuläre Zysten) festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.6). Die Nierenläsionen waren 28 Tage nach Beendigung der Behandlung noch sichtbar. Das mikroskopische Bild der Läsionen deutet auf einen noch andauernden Reparaturprozess hin. Die Läsionen sind höchstwahrscheinlich auf den pharmakodynamischen Effekt (Diurese) zurückzuführen und waren nicht mit Anzeichen einer Glomerulosklerose oder interstitiellen Fibrose assoziiert. Vorübergehende Dosis-Wirkungs-bezogene Veränderungen in den Nebennieren – bestehend aus einer minimalen bis moderaten reaktiven Hypertrophie/Hyperplasie, vermutlich infolge einer erhöhten Aldosteronproduktion – wurden bei den Hunden festgestellt, die mit Dosen bis zum 5-Fachen der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis behandelt worden waren. Ein Anstieg der Serumalbuminkonzentration war zu verzeichnen. Veränderungen im EKG ohne klinische Symptome (Anstieg der P-Welle und/oder des QT-Intervalls) waren bei einigen Tieren nach Verabreichung des 5-Fachen der höchsten empfohlenen Dosis zu beobachten. Als Ursache können Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen im Plasma eine Rolle gespielt haben.

Nach Verabreichung des 3- und 5-Fachen der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis an gesunde Hunde war ein Appetitverlust zu beobachten, der in einigen Fällen zu Gewichtsverlust führte.

Im Fall einer Überdosierung läge die Behandlung im Ermessen des verantwortlichen Tierarztes und wäre an der individuellen Symptomatik auszurichten.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Nicht zutreffend.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code: QC03CA04

4.2 Pharmakodynamik

Torasemid zählt zur Wirkstoffgruppe der Schleifendiuretika vom Pyridin-3-Sulfonylharnstoff-Typ, die auch als « High-Ceiling-Diuretika » bezeichnet werden. Die chemische Struktur von Torasemid liegt zwischen der von Schleifendiuretika wie Furosemid und der von Cl⁻-Kanal-Blockern.

Die primäre Wirkungsstelle von Torasemid ist der dicke aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife, wo es mit dem Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Cotransporter in der luminalen Membran (also auf der Urinseite) interagiert und die aktive Rückresorption von Natrium und Chlor blockiert. Daher korreliert die diuretische Wirkung von Torasemid enger mit der Rate der Torasemid-Ausscheidung im Urin als mit der Wirkstoffkonzentration im Blut.

Da der aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife wasserundurchlässig ist, führt die Hemmung des Co-Transportes von Na⁺ und Cl⁻ - aus dem Lumen in den interstitiellen Raum zum Anstieg der Ionenkonzentration im Lumen und einem hypertonen medullären Interstitium. Somit wird die Rückresorption von Wasser im Sammelrohr gehemmt und das Wasservolumen auf der luminalen Seite erhöht.

Torasemid bewirkt einen signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Urinproduktion und der Ausscheidung von Natrium und Kalium mit dem Urin. Die harntreibende Wirkung von Torasemid ist stärker und hält länger an als die von Furosemid.

4.3 Pharmakokinetik

Bei Hunden betrug nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 0,2 mg Torasemid/kg Körpergewicht die mittlere Gesamtclearance 22,1 ml/h/kg bei einem mittleren Verteilungsvolumen von 166 ml/kg und einer mittleren terminalen Halbwertszeit von rund 6 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,2 mg Torasemid/kg Körpergewicht betrug die absolute Bioverfügbarkeit rund 99 % laut Plasmakonzentrations-Zeit-Daten bzw. 93 % laut Urinkonzentrations-Zeit-Daten.

Die Einnahme zusammen mit Futter erhöhte die AUC_{0-∞} von Torasemid um 37 % und verzögerte die T_{max} leicht, während die Höchstkonzentration (C_{max}) im gefütterten und Nüchternzustand etwa gleich war (2015 µg/l vs. 2221 µg/l). Auch die diuretische Wirkung von Torasemid ist im gefütterten und Nüchternzustand vergleichbar. Das Tierarzneimittel kann daher mit oder ohne Futter gegeben werden.

Die Plasmaproteinbindung bei Hunden beträgt >98 %.

Der Großteil der Dosis (rund 60 %) wird als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs ist nach der Gabe mit oder ohne Futter vergleichbar (61 % vs. 59 %).

Es wurden zwei Stoffwechselprodukte im Urin identifiziert, ein dealkylierter und ein hydroxylierter Metabolit. Die Muttersubstanz wird durch die hepatischen Cytochrom-P450-Familien 3A4 und 2E1 sowie in geringerem Maße 2C9 metabolisiert.

Nach wiederholter Gabe einmal täglich für 10 Tage wurde keine Akkumulation von Torasemid festgestellt. Dies galt für alle verabreichten Dosen (von 0,1 bis 0,4 mg/kg), wengleich eine leichte Dosis-Überproportionalität zu beobachten war.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

5.2 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 4 Jahre.

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Reste von nur teilweise verabreichten Tabletten sind wieder in der Blisterpackung aufzubewahren und mit der nächsten Dosis zu verabreichen.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterstreifen aus Polyamid/Aluminium/PVC; mit Aluminiumfolie thermoversiegelt

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 30 oder 90 Tabletten.

Jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/18/232/001 – 006

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 09/01/2019

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

TT/MM/JJJJ

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANHANG II
SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN

Keine.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL (30 Tabletten)

FALTSCHACHTEL (90 Tabletten)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Isemid 1 mg Kautabletten

Isemid 2 mg Kautabletten

Isemid 4 mg Kautabletten

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kautablette enthält:

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. PACKUNGSGRÖSSE(N)

30 Kautabletten

90 Kautabletten

4. ZIELTIERART(EN)

Hund

5. ANWENDUNGSGEBIETE

6. ARTEN DER ANWENDUNG

Zum Eingeben.

7. WARTEZEITEN

8. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Reste von nur teilweise verabreichten Tabletten sind wieder in der Blisterpackung aufzubewahren und mit der nächsten Dosis zu verabreichen.

Für Tiere unzugänglich aufbewahren.

10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“

Nur zur Behandlung von Tieren.

12. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale



14. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/2/18/232/001 (30 Tabletten zu 1 mg)
EU/2/18/232/002 (90 Tabletten zu 1 mg)
EU/2/18/232/003 (30 Tabletten zu 2 mg)
EU/2/18/232/004 (90 Tabletten zu 2 mg)
EU/2/18/232/005 (30 Tabletten zu 4 mg)
EU/2/18/232/006 (90 Tabletten zu 4 mg)

15. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Isemid



2. MENGENANGABEN ZU DEN WIRKSTOFFEN

Torasemid 1 mg

Torasemid 2 mg

Torasemid 4 mg

3. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

4. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Isemid 1 mg Kautabletten für Hunde (2,5–11,5 kg)
Isemid 2 mg Kautabletten für Hunde (> 11,5–23 kg)
Isemid 4 mg Kautabletten für Hunde (> 23–60 kg)

2. Zusammensetzung

Jede Kautablette enthält:

Wirkstoff:

Isemid 1 mg - Kautabletten
Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg-Kautabletten
Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg- Kautabletten
Torasemid 4 mg

Die Tabletten sind braune, längliche Kautabletten und können in Hälften geteilt werden.

3. Zieltierart(en)

Hund

4. Anwendungsgebiet(e)

Zur Behandlung der Symptome dekompensierter Herzinsuffizienz bei Hunden, einschließlich Lungenödem.

5. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Niereninsuffizienz.

Nicht anwenden bei Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie.

Nicht gleichzeitig mit weiteren Schleifendiuretika anwenden.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

6. Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise:

Die Anfangs-/Erhaltungsdosis kann vorübergehend erhöht werden, wenn der Schweregrad eines Lungenödems zunimmt, d. h. wenn es sich zu einem alveolären Ödem verschlechtert (siehe Abschnitt „Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung“).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Bei Hunden mit akutem Lungenödem und notfallmäßigem Behandlungsbedarf ist zu erwägen, zuerst injizierbare Tierarzneimittel anzuwenden, bevor mit der Gabe von oralen Diuretika begonnen wird.

Nierenfunktion (Bestimmung des Harnstoffs und Kreatinins im Blut sowie des Protein/Kreatinin-Verhältnisses im Urin (UPC)), Hydratationsstatus und Serumelektrolyte sind vor und während der Behandlung in streng regelmäßigen Intervallen zu kontrollieren, basierend auf der Nutzen-Risiko-Bewertung des verantwortlichen Tierarztes (siehe Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Nebenwirkungen“). Das diuretische Ansprechen auf Torasemid kann bei wiederholter Dosierung mit der Zeit zunehmen, insbesondere bei Dosen von mehr als 0,2 mg/kg/Tag, daher sind Kontrollen in kürzeren Abständen zu erwägen.

Bei Vorliegen von Diabetes mellitus ist Torasemid nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei diabetischen Tieren wird die Überwachung der Glykämie vor und während der Behandlung empfohlen. Bei Hunden mit vorliegender Störung des Elektrolyt- und/oder Wasserhaushalts ist diese Störung zu korrigieren, bevor mit der Anwendung von Torasemid begonnen wird.

Da Torasemid zu vermehrtem Durstgefühl führt, ist dafür zu sorgen, dass der Hund stets Zugang zu Trinkwasser hat.

Bei Auftreten von Appetitlosigkeit und/oder Erbrechen und/oder Lethargie sowie bei Anpassungen der Behandlung ist die Nierenfunktion (Harnstoff und Kreatinin im Blut sowie Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPC)) zu untersuchen.

In einer klinischen Feldstudie wurde die Wirksamkeit des Tierarzneimittels in der Erstlinientherapie nachgewiesen. Da ein Therapiewechsel von einem anderen Schleifendiuretikum auf dieses Tierarzneimittel nicht mit einer Studie überprüft wurde, ist eine solche Umstellung nur auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Bewertung des verantwortlichen Tierarztes vorzunehmen.

Für Hunde mit einem Körpergewicht unter 2,5 kg sind die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht nachgewiesen. Bei diesen Tieren ist das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt anzuwenden.

Die Kautabletten sind aromatisiert.

Bewahren Sie die Kautabletten außerhalb der Reichweite von Tieren auf, um eine versehentliche Einnahme zu vermeiden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Bei Einnahme kann dieses Tierarzneimittel zu vermehrter Urinausscheidung, starkem Durst und/oder gastrointestinalen Störungen und/oder Dehydratation führen. Reste von nur teilweise verabreichten Tabletten sind wieder in der Blisterpackung und diese in der Originalverpackung aufzubewahren, so dass sie besser vor dem Zugriff von Kindern geschützt sind.

Bei versehentlicher Einnahme (insbesondere durch ein Kind) ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Bei Personen, die gegenüber Torasemid sensibilisiert sind, kann dieses Tierarzneimittel Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) hervorrufen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Torasemid, Sulfonamiden oder einem der sonstigen Bestandteile sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Wenn Anzeichen einer Allergie auftreten, ist sofort ärztlicher Rat einzuholen und die Packungsbeilage oder das Etikett dem Arzt vorzuzeigen. Nach der Verabreichung Hände waschen.

Trächtigkeit und Laktation:

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels wurde während der Trächtigkeit und Laktation für Hunde nicht belegt. Die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation sowie bei Zuchttieren wird nicht empfohlen.

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen belegen Fetotoxizität in maternotoxischen Dosen.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika und NSAIDs kann zu einer verringerten Natriurese-Reaktion führen.

Die gleichzeitige Anwendung dieses Tierarzneimittels mit NSAIDs, Aminoglykosiden oder Cephalosporinen kann das Risiko für Nephrotoxizität und Ototoxizität erhöhen.

Torasemid kann die Wirkung oraler Antidiabetika abschwächen.

Torasemid kann das Risiko für eine Sulfonamidallergie erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Kortikosteroiden können die Auswirkungen des Kaliumverlusts verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amphotericin B sind ein erhöhtes Potenzial für Nephrotoxizität und verstärkte Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt zu beobachten.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Torasemid und Digoxin wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, jedoch kann eine Hypokaliämie Digitalis-induzierte Arrhythmien verstärken.

Torasemid kann die renale Ausscheidung von Salicylaten verringern und so das Toxizitätsrisiko erhöhen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Torasemid und anderen Tierarzneimitteln, die stark an Plasmaproteine gebunden sind, ist besondere Vorsicht angezeigt. Da die Proteinbindung die renale Sekretion von Torasemid begünstigt, kann eine Verringerung der Bindung infolge einer Verdrängung durch ein anderes Tierarzneimittel zu diuretischer Resistenz führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und anderen Tierarzneimitteln, die durch die Cytochrom-P450-Familien 3A4 (z. B. Enalapril, Buprenorhin, Doxycyclin, Cyclosporin) und 2E1 (Isofluran, Sevofluran, Theophyllin) verstoffwechselt werden, kann deren Clearance aus dem systemischen Blutkreislauf verringern.

Die Wirkung von Antihypertensiva, besonders von Inhibitoren des Angiotensin-Konversionsenzym (ACE), kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Torasemid verstärkt werden.

Überdosierung:

Nach Verabreichung des 3- und 5-fachen der Höchstdosis an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und anschließend des 3- und 5-fachen der höchsten empfohlenen Dosis für die Erhaltungstherapie an 177 Tagen an gesunde Hunde wurden zusätzlich zu den Auswirkungen, die auch nach Verabreichung der empfohlenen Dosis zu beobachten waren, histopathologische Veränderungen der Nieren (interstitielle Entzündung, Dilatation von Nierentubuli und subkapsuläre Zysten) festgestellt (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). 28 Tage nach Beendigung der Anwendung waren die Nierenläsionen weiterhin vorhanden. Mikroskopische Eigenschaften der Läsionen deuten auf einen noch andauernden Reparaturprozess hin. Die Läsionen sind am wahrscheinlichsten auf den pharmakodynamischen Effekt (Diurese) zurückzuführen und waren nicht mit Anzeichen von Glomerulosklerose oder interstitieller Fibrose assoziiert. Vorübergehende Dosis-Wirkungs-bezogene Veränderungen in den Nebennieren – bestehend in einer minimalen bis moderaten reaktiven Hypertrophie/Hyperplasie, vermutlich infolge einer erhöhten Aldosteronproduktion – wurden bei den Hunden festgestellt, die mit Dosen bis zum 5-fachen der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis behandelt worden waren. Ein Anstieg der Serumalbuminkonzentration war zu verzeichnen. Veränderungen im EKG ohne klinische Auswirkungen (Zunahme der P-Welle und/oder des QT-Intervalls) waren bei einigen Tieren nach Verabreichung des 5-fachen der höchsten empfohlenen Dosis zu beobachten. Eine ursächliche Rolle von Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen im Plasma kann nicht ausgeschlossen werden. Nach Verabreichung des 3- und 5-fachen der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis an gesunde Hunde war ein Appetitverlust zu beobachten, der in einigen Fällen zu Gewichtsverlust führte.

Im Fall einer Überdosierung läge die Behandlung im Ermessen des verantwortlichen Tierarztes und wäre an der individuellen Symptomatik auszurichten.

7. Nebenwirkungen

Hunde:

Sehr häufig (>1 Tier / 10 behandelten Tieren)
Niereninsuffizienz, erhöhte Nierenwerte, Störung des Elektrolythaushaltes ¹ , Hämokonzentration
Häufig (1 bis 10 Tiere / 100 behandelte Tieren):
Störung des Verdauungstraktes ² (z.B. Erbrechen, Diarrhöe), Polyurie, Harninkontinenz Anorexie, Dehydratation, Gewichtsverlust, Lethargie, Polydipsie
Unbestimmte Häufigkeit (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden):
Trockene Schleimhaut(oral) ³ ; Alkaliurie ³ , verminderte Urinkonzentration ³ , erhöhte Glukose- und Aldosteron-Serum-Konzentrationen ³ (reversibel)

¹ Veränderungen des Chlor-, Natrium-, Kalium-, Phosphor-, Magnesium- und Kalziumspiegels

² Diese Symptome sind vorübergehend.

³ Wirkungen, die sich aus der pharmakologischen Aktivität von Torasemid ergeben, wurden bei gesunden Hunden bei der empfohlenen Dosierung beobachtet,

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem melden.

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Zum Eingeben.

Die empfohlene Anfangs-/Erhaltungsdosis beträgt 0,13 bis 0,25 mg Torasemid pro kg Körpergewicht pro Tag, einmal täglich.

Bei mittelschwerem bis schwerem Lungenödem kann die Dosis bei Bedarf bis zu einer Höchstdosis von 0,4 mg/kg/Tag einmal täglich gesteigert werden.

Dosen von 0,26 mg/kg und höher sind nicht für einen längeren Zeitraum als 5 Tage anzuwenden. Danach ist die Dosis auf die Erhaltungsdosis zu senken, und der Hund ist ein paar Tage später tierärztlich zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Schema für Dosisanpassungen im empfohlenen Dosisbereich von 0,13 bis 0,4 mg/kg/Tag:

Körpergewicht des Hundes (kg)	Anzahl und Dosisstärke der zu verabreichenden Isemid-Kautabletten	
	Anfangs-/Erhaltungsdosis (0,13 bis 0,25 mg/kg/Tag)	Temporäre Hochdosistherapie (0,26 bis 0,40 mg/kg/Tag)
	1 mg	
2,5 bis 4	½	1
> 4 bis 6	1	1 + ½
> 6 bis 8	1 bis 1 + ½	2 bis 2 + ½
> 8 bis 11,5	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
	2 mg	
> 11,5 bis 15	1 bis 1 + ½	2
> 15 bis 23	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
	4 mg	
> 23 bis 30	1 bis 1 + ½	2
> 30 bis 40	1 + ½ bis 2	2 + ½ bis 3
> 40 bis 60	2 bis 2 + ½	3 bis 4

Die Dosis ist so einzustellen, dass das Wohlbefinden des Tiers gewährleistet ist, bei gleichzeitiger Kontrolle von Nierenfunktion und Elektrolythaushalt. Sobald die Symptome der dekompensierten Herzinsuffizienz gelindert sind und das Tier stabil ist, ist die langfristige Diurese mit diesem Tierarzneimittel, falls erforderlich, in der niedrigsten wirksamen Dosis fortzusetzen.

9. Hinweise für die richtige Anwendung

Wenn der Hund die Kautablette nicht spontan aufnimmt, kann sie auch mit Futter vermischt oder direkt ins Maul gegeben werden.

10. Wartezeiten

Nicht zutreffend.

11. Besondere Lagerungshinweise

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton und Blisterstreifen nach „Exp.“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Reste von nur teilweise verabreichten Tabletten sind wieder in der Blisterpackung aufzubewahren und mit der nächsten Dosis zu verabreichen.

12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

Zulassungsnummern: EU/2/18/232/001-006

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 30 oder 90 Kautabletten.

Jeder Blister enthält 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

{MM/JJJJ}

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktangaben

Zulassungsinhaber und Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

Frankreich

Tel: +800 35 22 11 51

Email: pharmacovigilance@ceva.com

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Ceva Santé Animale

ZI Très le Bois

22600 Loudéac

Frankreich

Ceva Santé Animale

Boulevard de la Communication,

Zone autoroutière

53950 Louverne

Frankreich

17. Weitere Informationen

Pharmakodynamik

Torasemid zählt zur Wirkstoffgruppe der Schleifendiuretika vom Pyridin-3-Sulfonylharnstoff-Typ, die auch als High-Ceiling-Diuretika bezeichnet werden. Die chemische Struktur von Torasemid liegt zwischen der von Schleifendiuretika wie Furosemid und der von Cl⁻-Kanal-Blockern.

Die primäre Wirkungsstelle von Torasemid ist der dicke aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife, wo es mit dem Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Cotransporter in der luminalen Membran (also auf der Urinseite) interagiert und die aktive Rückresorption von Natrium und Chlor blockiert. Dadurch korreliert die diuretische Wirkung von Torasemid enger mit der Rate der Torasemid-Ausscheidung im Urin als mit der Wirkstoffkonzentration im Blut. Da der aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife wasserundurchlässig ist, führt die Hemmung des Co-Transportes von Na⁺ und Cl⁻ - aus dem Lumen in den interstitiellen Raum zum Anstieg der Ionenkonzentration im Lumen und einem hypertonen medullären Interstitium. Somit wird die Rückresorption von Wasser im Sammelrohr gehemmt und das Wasservolumen auf der luminalen Seite erhöht.

Torasemid bewirkt einen signifikanten, dosisabhängigen Anstieg der Urinproduktion und der Ausscheidung von Natrium und Kalium mit dem Urin. Die harntreibende Wirkung von Torasemid ist stärker und hält länger an als die von Furosemid.

Pharmakokinetik

Bei Hunden betrug nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 0,2 mg Torasemid/kg Körpergewicht die mittlere Gesamtklearance 22,1 ml/h/kg bei einem mittleren Verteilungsvolumen von 166 ml/kg und einer mittleren terminalen Halbwertszeit von rund 6 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,2 mg Torasemid/kg Körpergewicht betrug die absolute Bioverfügbarkeit rund 99 % laut Plasmakonzentrations-Zeit-Daten bzw. 93 % laut Urinkonzentrations-Zeit-Daten.

Die Aufnahme zusammen mit Futter erhöhte die AUC_{0-∞} von Torasemid um 37 % und verzögerte die T_{max} leicht, während die Höchstkonzentration (C_{max}) im gefütterten und Nüchternzustand etwa gleich war (2015 µg/l vs. 2221 µg/l). Auch die diuretische Wirkung von Torasemid ist im gefütterten und Nüchternzustand vergleichbar. Das Tierarzneimittel kann daher unabhängig von der Fütterung gegeben werden.

Die Rate der Plasmaproteinbindung bei Hunden beträgt >98 %.

Der Großteil der Dosis (rund 60 %) wird als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs ist nach der Gabe zusammen mit Futter vergleichbar wie nach der Gabe im Nüchternzustand (61 % vs. 59 %).

Es wurden zwei Stoffwechselprodukte im Urin identifiziert, ein dealkylierter und ein hydroxylierter Metabolit. Die Muttersubstanz wird durch die hepatischen Cytochrom-P450-Familien 3A4 und 2E1 sowie in geringerem Maße 2C9 metabolisiert.

Nach wiederholter Gabe einmal täglich für 10 Tage wurde keine Akkumulation von Torasemid festgestellt. Dies galt für alle verabreichten Dosen (von 0,1 bis 0,4 mg/kg), wenngleich eine leichte Dosis-Überproportionalität zu beobachten war.