

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	1 mg Torasemid
Isemid 2 mg	2 mg Torasemid
Isemid 4 mg	4 mg Torasemid

Hilfsstoffe:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Längliche braune Tabletten mit Bruchrille. Die Tabletten können in Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart

Hund.

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart

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

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Niereninsuffizienz.

Nicht anwenden bei Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie.

Nicht gleichzeitig mit anderen Schleifendiuretika anwenden.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

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 4.9).

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Bei Hunden mit akutem Lungenödem, die eine Notfallbehandlung benötigen, sollte zuerst die Anwendung von injizierbaren Arzneimitteln 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 4.3 und 4.6 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 von Isemid 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 Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht nachgewiesen. Bei diesen Tieren ist das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt anzuwenden.

Die Tabletten sind aromatisiert.

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 ärztlicher Rat einzuholen und die Produktpackung dem Arzt vorzuzeigen.

Nach der Verabreichung Hände waschen.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In einer klinischen Feldstudie traten sehr häufig Niereninsuffizienz, erhöhte Blutwerte als Parameter der Nierenfunktion sowie Hämokonzentration und veränderte Elektrolytwerte (Chlor, Natrium, Kalium, Phosphor, Magnesium, Kalzium) auf.

Folgende klinische Anzeichen traten häufig auf: episodische gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Diarrhö, Dehydratation, Polyurie, Polydipsie, Harninkontinenz, Anorexie, Gewichtsverlust und Lethargie.

Weitere Wirkungen, die sich aus der pharmakologischen Aktivität von Torasemid ergeben, wurden bei gesunden Hunden in präklinischen Studien bei der empfohlenen Dosierung beobachtet, das heißt Trockenheit der Mundschleimhaut, reversible Zunahme der Glukose- und Aldosteronkonzentration im Serum, Verringerung des spezifischen Gewichts des Urins und Zunahme des pH-Werts des Urins.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1, aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1, aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte)

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Anzeichen von Fetotoxizität bei maternotoxischen Dosen gezeigt. Da die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart nicht belegt ist, wird die Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation sowie bei Zuchttieren nicht empfohlen.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere 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 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 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.

4.9 Dosierung und Art 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 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-Tabletten	
	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 Tablette nicht spontan aufnimmt, kann sie auch mit Futter vermischt oder direkt ins Maul gegeben werden.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

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.

4.11 Wartezeit(en)

Nicht zutreffend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kardiovaskuläres System; Schleifendiuretika; reine Sulfonamide, ATCvet-Code: QC03CA04

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Bei Hunden betrug nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 0,2 mg Torasemid/kg Körpergewicht die mittlere Gesamclearance 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 $AUC_{0-\infty}$ von Torasemid um 37 % und verzögerte die T_{max} leicht, während die Höchstkonzentration (C_{max}) im gefütterten und Nüchternzustand etwa gleich war (2015 $\mu\text{g/l}$ vs. 2221 $\mu\text{g/l}$). 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), wenngleich eine leichte Dosis-Überproportionalität zu beobachten war.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Schweineleberaromapulver
Komprimierbarer Zucker
Crospovidon (Typ B)
Magnesiumstearat

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 4 Jahre.

6.4 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.

Tabletten für Tiere unzugänglich aufbewahren, um versehentliches Verschlucken zu vermeiden.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blisterstreifen aus Polyamid/Aluminium/PVC; mit Aluminiumfolie thermoversiegelt (jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten) und in einem Umkarton verpackt.

Alle Dosisstärken sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Packungen mit 30 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/2/18/232/001–006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: <{TT/MM/JJJJ}>

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. ANGABE DER RÜCKSTANDSHÖCHSTMENGEN (MRLs)

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton (30 Tabletten)

Umkarton (90 Tabletten)

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)

Torasemid

2. WIRKSTOFF

Jede Kautablette enthält:

1 mg Torasemid

2 mg Torasemid

4 mg Torasemid

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette

4. PACKUNGSGRÖSSE

30 Kautabletten

90 Kautabletten

5. ZIELTIERART

Hunde

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

Zum Eingeben.

8. WARTEZEIT(EN)

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

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

Für Tiere unzugänglich aufbewahren.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Entsorgung: Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankreich

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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)

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B. {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Isemid 1 mg Kautabletten
Isemid 2 mg Kautabletten
Isemid 4 mg Kautabletten

Torasemid



2. ZULASSUNGSINHABER



3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. VERMERK „FÜR TIERE“

Für Tiere.

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION
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)

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:

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

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

2. 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)
Torasemid

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Jede Kautablette enthält:

Wirkstoff:

Isemid 1 mg	1 mg Torasemid
Isemid 2 mg	2 mg Torasemid
Isemid 4 mg	4 mg Torasemid

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

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 bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

6. NEBENWIRKUNGEN

In einer klinischen Feldstudie traten sehr häufig Niereninsuffizienz, vorübergehend erhöhte Blutwerte für Parameter der Nierenfunktion sowie Hämokonzentration und veränderte Elektrolytwerte (Chlor, Natrium, Kalium, Phosphor, Magnesium, Kalzium) auf.

Die folgenden klinischen Zeichen traten häufig auf: episodische gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Diarrhö, Dehydratation, Polyurie, Polydipsie, Harninkontinenz, Anorexie, Gewichtsverlust und Lethargie.

Weitere Wirkungen, die mit der pharmakologischen Aktivität von Torasemid in Einklang stehen, wurden bei gesunden Hunden in präklinischen Studien bei der empfohlenen Dosierung beobachtet, nämlich Trockenheit der Mundschleimhaut, reversible Zunahme der Glukose- und Aldosteronkonzentration im Serum, Verringerung des spezifischen Gewichts des Urins und Zunahme des pH-Werts des Urins.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1, aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1, aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1, aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte)

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 Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART

Hunde.

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-Tabletten	
	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 Tablette nicht spontan aufnimmt, kann sie auch mit Futter vermischt oder direkt ins Maul gegeben werden.

10. WARTEZEIT(EN)

Nicht zutreffend.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Karton und Blisterstreifen nach „Verwendbar bis/Verw. bis“ 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.

Tabletten für Tiere unzugänglich aufbewahren, um versehentliches Verschlucken zu vermeiden.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

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 Anwendung bei Tieren:

Bei Hunden mit akutem Lungenödem und notfallmäßigem Behandlungsbedarf ist zu erwägen, zuerst injizierbare Arzneimittel 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 von Isemid 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 Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels nicht nachgewiesen. Bei diesen Tieren ist das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt anzuwenden.

Die Tabletten sind aromatisiert.

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 ärztlicher Rat einzuholen und die Produktpackung dem Arzt vorzuzeigen.

Nach der Verabreichung Hände waschen.

Trächtigkeit und Laktation:

Laboruntersuchungen an Ratten und Kaninchen belegen Fetotoxizität in maternotoxischen Dosen. Da die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels für die Zieltierart nicht belegt ist, wird seine Anwendung während der Trächtigkeit und Laktation sowie bei Zuchttieren nicht empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

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

Die gleichzeitige Anwendung dieses Tierarzneimittels mit NSAR, 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, Buprenorphin, 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 (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

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.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/>.

15. WEITERE ANGABEN

Packungsgrößen:

Blisterstreifen zu jeweils 10 Tabletten sind in einem Umkarton verpackt.

Alle Dosisstärken sind in Packungen zu je 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmakodynamische Eigenschaften

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.

Pharmakokinetische Angaben

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 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.