

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Isemid 1 mg kauwtabletten voor honden (2,5 – 11,5 kg)
Isemid 2 mg kauwtabletten voor honden (> 11,5 – 23 kg)
Isemid 4 mg kauwtabletten voor honden (> 23 – 60 kg)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per kauwtablet:

Werkzame bestanddelen:

Isemid 1 mg	1 mg torasemide
Isemid 2 mg	2 mg torasemide
Isemid 4 mg	4 mg torasemide

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

Langwerpige bruine tabletten met breukstreep. De tablet kan in twee helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Voor de behandeling van klinische symptomen gerelateerd aan congestief hartfalen bij honden, inclusief pulmonair oedeem.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken in gevallen van nierfalen.

Niet gebruiken in gevallen van dehydratie, hypovolemie of hypotensie.

Niet gelijktijdig gebruiken met andere lisdiuretica.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

De aanvangs-/onderhoudsdosis kan tijdelijk worden verhoogd als pulmonair oedeem ernstiger wordt, dat wil zeggen het bereiken van alveolair longoedeem (zie rubriek 4.9).

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij honden met acuut longoedeem dat spoedbehandeling vereist, dient eerst het gebruik van injecteerbare diergeneesmiddelen te worden overwogen voordat orale diuretica worden gestart.

Nierfunctie (meting van ureum en creatinine in het bloed, evenals eiwit: creatinine (UPC) ratio in de urine), hydratiestatus en serum elektrolyten moeten voorafgaand aan en tijdens de behandeling worden gecontroleerd met zeer regelmatige tussenpozen, volgens de baten-risicoanalyse uitgevoerd door de behandelend dierenarts (zie rubrieken 4.3 en 4.6 van de SPC). De diuretische respons op torasemide kan in de loop van de tijd toenemen na herhaalde toediening, met name bij doses hoger dan 0,2 mg/kg/dag; daarom moet frequentere monitoring worden overwogen.

Torasemide dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in geval van diabetes mellitus. Monitoring van glycemie bij dieren met diabetes wordt aanbevolen vóór en tijdens de behandeling. Bij honden met bestaande elektrolyten en/of water disbalans, zou dit gecorrigeerd moeten worden vóór een behandeling met torasemide.

Omdat torasemide het dorstgevoel verhoogt, moeten honden vrij toegang hebben tot vers water. In geval van verlies van eetlust en/of braken en/of lethargie, of in geval van aanpassing van de behandeling, dient de nierfunctie (ureum en creatinine in het bloed, evenals eiwit: creatinine (UPC) ratio in de urine) te worden gecontroleerd.

In een klinische veldstudie heeft Isemid zijn werkzaamheid aangetoond bij gebruik als eerstelijnsbehandeling. Vervanging van een alternatief lisdiureticum door dit diergeneesmiddel werd niet geëvalueerd en een dergelijke verandering dient alleen te worden geïmplementeerd op basis van een baten-risicoanalyse door de behandelend dierenarts.

De veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel zijn niet beoordeeld bij honden die minder dan 2,5 kg wegen. Bij deze dieren alleen te gebruiken volgens de baten/risicoanalyse door de behandelend dierenarts.

De tabletten zijn gearomatiseerd.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Dit diergeneesmiddel kan verhoogde urineproductie, dorst en/of gastro-intestinale stoornissen en/of hypotensie en/of dehydratie veroorzaken in geval van orale opname. Alle gedeeltelijk gebruikte tabletten moeten worden teruggeplaatst in de blisterverpakking en vervolgens in de originele kartonnen verpakking om te voorkomen dat kinderen er toegang tot hebben. In geval van accidentele ingestie, met name door een kind, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dit diergeneesmiddel kan overgevoeligheids- (allergische) reacties veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor torasemide. Personen met een bekende overgevoeligheid voor torasemide, sulfonamiden of een van de hulpstoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Indien er allergische symptomen optreden, dient u medisch advies in te winnen en de verpakking van het diergeneesmiddel aan de arts te laten zien.

Was de handen na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In een klinische veldstudie werden zeer vaak nierinsufficiëntie, een verhoging van de renale bloedwaarden, hemoconcentratie en veranderingen in de elektrolytbalans (chloor, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) waargenomen.

De volgende klinische symptomen werden vaak waargenomen: episodische gastro-intestinale symptomen zoals braken en diarree, dehydratie, polyurie, polydipsie, urine-incontinentie, anorexia, gewichtsverlies en lusteloosheid.

Andere effecten die consistent zijn met de farmacologische activiteit van torasemide werden

waargenomen in preklinische studies bij gezonde honden in de aanbevolen dosering, dat wil zeggen droge mucosa van de mondholte, reversibele toename van glucose- en aldosteron-serumconcentraties, afname van het soortelijk gewicht van de urine en toename van urine pH.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Laboratoriumstudies bij ratten en konijnen hebben foetotoxiciteit aangetoond bij maternotoxische doses. Aangezien de veiligheid van het diergeneesmiddel bij de doeldiersoorten niet is vastgesteld, wordt gebruik van het diergeneesmiddel niet aanbevolen tijdens dracht, lactatie of bij fokdieren.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van lisdiuretica en NSAID's kan leiden tot een verminderde natriuretische reactie.

Gelijktijdig gebruik met NSAID's, aminoglycosiden of cefalosporinen kan het risico op nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van deze diergeneesmiddelen verhogen.

Torasemide kan de werking van orale hypoglykemische middelen tegenwerken.

Torasemide kan het risico op sulfonamiden-allergie verhogen.

In gevallen van gelijktijdige toediening met corticosteroiden, kunnen de effecten van kaliumverlies worden versterkt.

In gevallen van gelijktijdige toediening met amfotericine B kan een verhoogde kans op nefrotoxiciteit en intensivering van het elektrolyten onevenwicht worden waargenomen.

Er zijn geen farmacokinetische interacties gemeld na gelijktijdige toediening van torasemide en digoxine; echter hypokaliëmie kan door digoxine-geïnduceerde aritmieën bevorderen.

Torasemide kan de renale excretie van salicylaten verminderen, wat leidt tot een verhoogd risico op toxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer torasemide gelijktijdig wordt toegediend met andere sterk aan plasma-eiwit gebonden diergeneesmiddelen. Aangezien de eiwitbinding de renale excretie van torasemide bevordert, kan een afname in binding als gevolg van verdringing door een ander diergeneesmiddel een diuretische resistentie veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van torasemide met andere diergeneesmiddelen welke gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-families 3A4 (o.a. enalapril, buprenorfine, doxycycline, cyclosporine) en 2E1 (isofluraan, sevofluraan, theofylline) kunnen hun klaring uit de systemische circulatie verminderen.

Het effect van antihypertensieve diergeneesmiddelen, met name angiotensine convertende enzymen (ACE) -remmers, kan toenemen bij gelijktijdige toediening met torasemide.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oraal gebruik.

De aanbevolen aanvangs-/onderhoudsdosis is 0,13 tot 0,25 mg torasemide/kg lichaamsgewicht/dag, eenmaal daags.

In geval van matig of ernstig longoedeem, kan deze dosis indien nodig worden verhoogd tot een maximale dosis van 0,4 mg/kg lichaamsgewicht/dag, eenmaal daags.

Doses van 0,26 mg/kg en hoger mogen alleen voor een maximale periode van 5 dagen worden toegediend. Na deze periode moet de dosis worden verlaagd tot de onderhoudsdosering en moet de hond binnen enkele dagen door de dierenarts worden beoordeeld.

De volgende tabel toont het aangepaste doseringsschema aan binnen het aanbevolen dosisbereik van 0,13 tot 0,4 mg/kg/dag:

Lichaamsgewicht Hond (kg)	Aantal en sterkte van de toe te dienen tabletten	
	Aanvangs-/Onderhoudsdosering (0,13 tot 0,25 mg/kg/dag)	Tijdelijk hoge dosering (0,26 tot 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 tot 4	½	1
> 4 tot 6	1	1 + ½
> 6 tot 8	van 1 tot 1 + ½	van 2 tot 2 + ½
> 8 tot 11,5	van 1 + ½ tot 2	van 2 + ½ tot 3
	2 mg	
> 11,5 tot 15	van 1 tot 1 + ½	2
> 15 tot 23	van 1 + ½ tot 2	van 2 + ½ tot 3
	4 mg	
> 23 tot 30	van 1 tot 1 + ½	2
> 30 tot 40	van 1 + ½ tot 2	van 2 + ½ tot 3
> 40 tot 60	van 2 tot 2 + ½	van 3 tot 4

De dosis moet worden aangepast om het comfort van de patiënt te behouden, met aandacht voor de renale functie en elektrolytenbalans. Zodra de symptomen van congestief hartfalen onder controle zijn en de patiënt stabiel is, moet de behandeling worden voortgezet met de laagst effectieve dosis, indien langdurige diuretische therapie met dit diergeneesmiddel noodzakelijk is.

Als de tablet niet spontaan door de hond wordt opgenomen, kan het ook met voedsel of rechtstreeks in de bek worden gegeven.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Na toediening aan gezonde honden van 3 maal en 5 maal de maximale dosering, gedurende 5 opeenvolgende dagen, gevolgd door 177 dagelijkse toedieningen van 3 maal en 5 maal de hoogste therapeutisch aanbevolen dosis voor onderhoud, werden histopathologische veranderingen in de nieren (interstitiële ontsteking, dilatatie van niertubuli en subcapsulaire cysten) aangetoond naast de effecten die werden waargenomen na de toediening van de aanbevolen dosis (zie rubriek 4.6). De nierlaesies waren nog steeds aanwezig op 28 dagen na het einde van de behandeling. Microscopische kenmerken van de laesies duiden op een voortgaand herstelproces. Deze laesies kunnen hoogstwaarschijnlijk worden beschouwd als een gevolg van het farmacodynamische effect (diurese) en werden niet geassocieerd met aanwijzingen voor glomerulosclerose of interstitiële fibrose.

Voorbijgaande dosis-respons veranderingen in de bijnieren, bestaande uit minimale tot matige reactieve hypertrofie/hyperplasie, vermoedelijk gerelateerd aan een hoge productie van aldosteron, werden waargenomen bij honden die werden behandeld met tot 5 maal de hoogst therapeutisch aanbevolen dosering. Een verhoging van albumine serumconcentratie werd waargenomen. ECG-veranderingen zonder enige klinische symptomen (toename in P-golf en/of QT-interval) werden bij sommige dieren waargenomen na toediening van 5 maal de hoogst aanbevolen dosis. De causatieve rol van veranderingen in plasma-elektrolytenwaarden kan niet worden uitgesloten.

Na toediening van 3 en 5 maal de hoogst therapeutisch aanbevolen dosering bij gezonde honden werd

een afname van de eetlust waargenomen die in sommige gevallen tot een gewichtsverlies leidde.

In geval van overdosering is de behandeling, afhankelijk van de voorkomende symptomen, naar goeddunken van de verantwoordelijke dierenarts.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Cardiovasculair systeem; high-ceiling diuretica; gewone sulfonamiden
ATCvet-code: QC03CA04

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Torasemide behoort tot de klasse pyridine-3-sulfonylurea lisdiuretica, ook wel high-ceiling diuretica genoemd. Torasemide heeft een chemische structuur tussen die van lisdiuretica (zoals furosemide) en Cl-kanaalblokkers.

De belangrijkste werking van torasemide bevindt zich in het medullaire deel van het opstijgend deel van de lus van Henle, waar het inwerkt op de Na⁺:K⁺:2Cl⁻ cotransporter gelokaliseerd in het luminale membraan (urinezijde) en de actieve reabsorptie van natrium en chloride.

Daarom correleert de diuretische activiteit van torasemide beter met de snelheid van torasemide uitscheiding in de urine dan met de concentratie in het bloed.

Aangezien het opstijgend deel van de lus van Henle ondoordringbaar is voor water, verhoogt de inhibitie van de Na⁺/Cl⁻ beweging van het lumen naar de interstitiële ruimte, de ionenconcentraties in het lumen en produceert een hypertoon medullair interstitium. Dientengevolge wordt heropname van water uit het verzamelkanaal geremd en wordt het watervolume aan de luminale zijde verhoogd.

Torasemide veroorzaakt een significante, dosisafhankelijke toename van de urinestroom en de uitscheiding van natrium en kalium in de urine. Torasemide heeft een krachtiger, langer werkende diuretische activiteit dan furosemide.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een enkele intraveneuze dosis van 0,2 mg torasemide/kg lichaamsgewicht aan honden, was de gemiddelde totale klaring 22,1 ml/uur/kg, met een gemiddeld distributievolume van 166 ml/kg en een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 6 uur. Na orale toediening van 0,2 mg torasemide/kg lichaamsgewicht is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 99% op basis van plasma concentratie-tijd gegevens en 93% op basis van urine concentratie-tijd gegevens.

Voedsel verhoogde aanzienlijk de AUC_{0-∞} van torasemide met 37% en vertraagde licht de T_{max}, maar in nuchtere en gevoede toestand zijn de maximale concentraties (C_{max}) ongeveer gelijk (respectievelijk 2015 µg/L versus 2221 µg/L). Bovendien is het diuretisch effect van torasemide ongeveer hetzelfde onder nuchtere en gevoede omstandigheden. Bijgevolg kan het diergeneesmiddel met of zonder voedsel worden toegediend.

Bij honden is de plasma-eiwitbinding > 98%.

Een groot deel van de dosis (ongeveer 60%) wordt als onveranderde moederstof via de urine uitgescheiden. Het aandeel torasemide dat wordt uitgescheiden via de urine is ongeveer hetzelfde onder nuchtere of gevoede omstandigheden (respectievelijk 61% en 59%).

Twee metabolieten (een gedealkyleerde en een gehydroxyleerde metaboliet) werden in de urine geïdentificeerd. De moederstof wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450-families 3A4 en 2E1, en in mindere mate door 2C9.

Er werd geen accumulatie van torasemide waargenomen na herhaalde, eenmaal daagse orale toediening gedurende 10 dagen, ongeacht de toegediende dosis (variërend van 0,1 tot 0,4 mg / kg), zelfs indien een geringe supra dosis evenredigheid werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Povidone (K30)
Varkenslever poeder smaak
Gecomprimeerde suiker
Crospovidone (type B)
Magnesium stearaat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.
Resterende tabletten moeten in de blister worden bewaard en bij de volgende toediening worden gegeven.
Houd de tabletten buiten het bereik van dieren om accidentele inname te voorkomen.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Blisterverpakking van polyamide/aluminium/PVC, thermisch verzegeld met aluminiumfolie (elke blister bevat 10 tabletten) en verpakt in een kartonnen doos.

Alle sterktes zijn beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:
Verpakkingsgrootten van 30 of 90 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/2/18/232/001 - 006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 09/01/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDE(E)L(EN) EN> FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
HET GEBRUIK**
- C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRLs)**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZAME
BESTANDDE(E)L(EN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het diergeneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

C. VERMELDING VAN DE MAXIMUMWAARDEN VOOR RESIDUEN (MRL's)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos (30 tabletten)

Kartonnen doos (90 tabletten)

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Isemid 1 mg kauwtabletten voor honden (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg kauwtabletten voor honden (> 11,5 – 23 kg)

Isemid 4 mg kauwtabletten voor honden (> 23 – 60 kg)

torasemide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per kauwtablet:

1 mg torasemide

2 mg torasemide

4 mg torasemide

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

30 kauwtabletten

90 kauwtabletten

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond.

6. INDICATIE(S)

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

8. WACHTTIJD(EN)

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Resterende tabletdelen moeten in de blister worden bewaard en bij de volgende toediening worden gegeven.

Bewaar buiten het bereik van dieren.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot {nummer}

MIMIMALE GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Isemid 1 mg kauwtabletten

Isemid 2 mg kauwtabletten

Isemid 4 mg kauwtabletten

torasemide



2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN



3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Isemid 1 mg kauwtabletten voor honden (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg kauwtabletten voor honden (> 11,5 – 23 kg)

Isemid 4 mg kauwtabletten voor honden (> 23 – 60 kg)

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrijk

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

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Isemid 1 mg kauwtabletten voor honden (2,5 – 11,5 kg)

Isemid 2 mg kauwtabletten voor honden (> 11,5 – 23 kg)

Isemid 4 mg kauwtabletten voor honden (> 23 – 60 kg)

torasemide

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per kauwtablet:

Werkzame bestanddelen:

Isemid 1 mg 1 mg torasemide

Isemid 2 mg 2 mg torasemide

Isemid 4 mg 4 mg torasemide

Langwerpige bruine tabletten met breukstreep. De tablet kan in twee helften worden verdeeld.

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling van klinische symptomen gerelateerd aan congestief hartfalen bij honden, inclusief pulmonair oedeem.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken in gevallen van nierfalen.

Niet gebruiken in gevallen van dehydratie, hypovolemie of hypotensie.

Niet gelijktijdig gebruiken met andere lisdiuretica.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

In een klinische veldstudie werden zeer vaak nierinsufficiëntie, een verhoging van de renale bloedwaarden, hemoconcentratie en veranderingen in de elektrolytbalans (chloor, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) waargenomen.

De volgende klinische symptomen werden vaak waargenomen: episodische gastro-intestinale symptomen zoals braken en diarree, dehydratie, polyurie, polydipsie, urine-incontinentie, anorexia, gewichtsverlies en lusteloosheid.

Andere effecten die consistent zijn met de farmacologische activiteit van torasemide werden waargenomen in preklinische studies bij gezonde honden in de aanbevolen dosering, dat wil zeggen droge mucosa van de mondholte, reversibele toename van glucose- en aldosteron-serumconcentraties, afname van het soortelijk gewicht van de urine en toename van urine pH.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiting worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Hond.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Oraal gebruik.

De aanbevolen aanvangs-/onderhoudsdosis is 0,13 tot 0,25 mg torasemide/kg lichaamsgewicht/dag, eenmaal daags.

In geval van matig of ernstig longoedeem, kan deze dosis indien nodig worden verhoogd tot een maximale dosis van 0,4 mg/kg lichaamsgewicht/dag, eenmaal daags.

Doses van 0,26 mg/kg en hoger mogen alleen voor een maximale periode van 5 dagen worden toegediend. Na deze periode moet de dosis worden verlaagd tot de onderhoudsdosering en moet de hond binnen enkele dagen door de dierenarts worden beoordeeld.

De volgende tabel toont het aangepaste doseringsschema aan binnen het aanbevolen dosisbereik van 0,13 tot 0,4 mg/kg/dag:

Lichaamsgewicht Hond (kg)	Aantal en sterkte van de toe te dienen tabletten	
	Aanvangs-/Onderhoudsdosering (0,13 tot 0,25 mg/kg/dag)	Tijdelijk hoge dosering (0,26 tot 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 tot 4	$\frac{1}{2}$	1
> 4 tot 6	1	$1 + \frac{1}{2}$
> 6 tot 8	van 1 tot $1 + \frac{1}{2}$	van 2 tot $2 + \frac{1}{2}$
> 8 tot 11,5	van $1 + \frac{1}{2}$ tot 2	van $2 + \frac{1}{2}$ tot 3
	2 mg	
> 11,5 tot 15	van 1 tot $1 + \frac{1}{2}$	2
> 15 tot 23	van $1 + \frac{1}{2}$ tot 2	van $2 + \frac{1}{2}$ tot 3
	4 mg	
> 23 tot 30	van 1 tot $1 + \frac{1}{2}$	2
> 30 tot 40	van $1 + \frac{1}{2}$ tot 2	van $2 + \frac{1}{2}$ tot 3
> 40 tot 60	van 2 tot $2 + \frac{1}{2}$	van 3 tot 4

De dosis moet worden aangepast om het comfort van de patiënt te behouden, met aandacht voor de renale functie en elektrolytenbalans. Zodra de symptomen van congestief hartfalen onder controle zijn en de patiënt stabiel is, moet de behandeling worden voortgezet met de laagst effectieve dosis, indien langdurige diuretische therapie met dit diergeneesmiddel noodzakelijk is.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Als de tablet niet spontaan door de hond wordt opgenomen, kan het ook met voedsel of rechtstreeks in de bek worden gegeven.

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking of de blister na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Resterende tabletdelen moeten in de blister worden bewaard en bij de volgende toediening worden gegeven.

Houd de tabletten buiten het bereik van dieren om accidentele inname te voorkomen.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort :

De aanvangs-/onderhoudsdosis kan tijdelijk worden verhoogd als pulmonair oedeem ernstiger wordt, dat wil zeggen het bereiken van alveolair longoedeem (zie rubriek “Dosering voor elke doeldiersoort, toedieningsweg(en) en wijze van gebruik”).

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Bij honden met acuut longoedeem dat spoedbehandeling vereist, dient eerst het gebruik van injecteerbare diergeneesmiddelen te worden overwogen voordat orale diuretica worden gestart.

Nierfunctie (meting van ureum en creatinine in het bloed, evenals eiwit: creatinine (UPC) ratio in de urine), hydratiestatus en serum elektrolyten moeten voorafgaand aan en tijdens de behandeling worden gecontroleerd met zeer regelmatige tussenpozen, volgens de baten-risicoanalyse uitgevoerd door de behandelend dierenarts (zie rubrieken “Contra-indicaties” en “Bijwerkingen”). De diuretische respons op torasemide kan in de loop van de tijd toenemen na herhaalde toediening, met name bij doses hoger dan 0,2 mg/kg/dag; daarom moet frequentere monitoring worden overwogen.

Torasemide dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in geval van diabetes mellitus. Monitoring van glycemie bij dieren met diabetes wordt aanbevolen vóór en tijdens de behandeling. Bij honden met bestaande elektrolyten en/of water disbalans, zou dit gecorrigeerd moeten worden vóór een behandeling met torasemide.

Omdat torasemide het dorstgevoel verhoogt, moeten honden vrij toegang hebben tot vers water. In geval van verlies van eetlust en/of braken en/of lethargie, of in geval van aanpassing van de behandeling, dient de nierfunctie (ureum en creatinine in het bloed, evenals eiwit: creatinine (UPC) ratio in de urine) te worden gecontroleerd.

In een klinische veldstudie heeft Isemid zijn werkzaamheid aangetoond bij gebruik als eerstelijnsbehandeling. Vervanging van een alternatief lisdiureticum door dit diergeneesmiddel werd niet geëvalueerd en een dergelijke verandering dient alleen te worden geïmplementeerd op basis van een baten-risicoanalyse door de behandelend dierenarts.

De veiligheid en werkzaamheid van het diergeneesmiddel zijn niet beoordeeld bij honden die minder dan 2,5 kg wegen. Bij deze dieren alleen te gebruiken volgens de baten/risicoanalyse door de behandelend dierenarts.

De tabletten zijn gearomatiseerd.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Dit diergeneesmiddel kan verhoogde urineproductie, dorst en/of gastro-intestinale stoornissen en/of hypotensie en/of dehydratie veroorzaken in geval van orale opname. Alle gedeeltelijk gebruikte tabletten moeten worden teruggeplaatst in de blisterverpakking en vervolgens in de originele kartonnen verpakking om te voorkomen dat kinderen er toegang tot hebben. In geval van accidentele ingestie, met name door een kind, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Dit diergeneesmiddel kan overgevoeligheds- (allergische) reacties veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor torasemide. Personen met een bekende overgevoeligheid voor torasemide, sulfonamiden of een van de hulpstoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Indien er allergische symptomen optreden, dient u medisch advies in te winnen en de verpakking van het diergeneesmiddel aan de arts te laten zien.

Was de handen na gebruik.

Dracht en lactatie:

Laboratoriumstudies bij ratten en konijnen hebben foetotoxiciteit aangetoond bij maternotoxische doses. Aangezien de veiligheid van het diergeneesmiddel bij de doeldiersoorten niet is vastgesteld, wordt gebruik van het diergeneesmiddel niet aanbevolen tijdens dracht, lactatie of bij fokdieren.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Gelijktijdige toediening van lisdiuretica en NSAID's kan leiden tot een verminderde natriuretische reactie.

Gelijktijdig gebruik met NSAID's, aminoglycosiden of cefalosporinen kan het risico op nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van deze diergeneesmiddelen verhogen.

Torasemide kan de werking van orale hypoglykemische middelen tegenwerken.

Torasemide kan het risico op sulfonamiden-allergie verhogen.

In gevallen van gelijktijdige toediening met corticosteroiden, kunnen de effecten van kaliumverlies worden versterkt.

In gevallen van gelijktijdige toediening met amfotericine B kan een verhoogde kans op nefrotoxiciteit en intensivering van het elektrolyten onevenwicht worden waargenomen.

Er zijn geen farmacokinetische interacties gemeld na gelijktijdige toediening van torasemide en digoxine; echter hypokaliëmie kan door digoxine-geïnduceerde aritmieën bevorderen.

Torasemide kan de renale excretie van salicylaten verminderen, wat leidt tot een verhoogd risico op toxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer torasemide gelijktijdig wordt toegediend met andere sterk aan plasma-eiwit gebonden diergeneesmiddelen. Aangezien de eiwitbinding de renale excretie van torasemide bevordert, kan een afname in binding als gevolg van verdringing door een ander diergeneesmiddel een diuretische resistentie veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van torasemide met andere diergeneesmiddelen welke gemetaboliseerd worden door cytochroom P450-families 3A4 (o.a. enalapril, buprenorfine, doxycycline, cyclosporine) en 2E1 (isofluraan, sevofluraan, theofylline) kunnen hun klaring uit de systemische circulatie verminderen.

Het effect van antihypertensieve diergeneesmiddelen, met name angiotensine convertende enzymen (ACE)-remmers, kan toenemen bij gelijktijdige toediening met torasemide.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Na toediening aan gezonde honden van 3 maal en 5 maal de maximale dosering, gedurende 5 opeenvolgende dagen, gevolgd door 177 dagelijkse toedieningen van 3 maal en 5 maal de hoogste therapeutisch aanbevolen dosis voor onderhoud, werden histopathologische veranderingen in de nieren (interstitiële ontsteking, dilatatie van niertubuli en subcapsulaire cysten) aangetoond naast de effecten die werden waargenomen na de toediening van de aanbevolen dosis (zie rubriek "Bijwerkingen"). De nierlaesies waren nog steeds aanwezig op 28 dagen na het einde van de behandeling. Microscopische kenmerken van de laesies duiden op een voortgaand herstelproces. Deze laesies kunnen hoogstwaarschijnlijk worden beschouwd als een gevolg van het farmacodynamische effect (diurese) en werden niet geassocieerd met aanwijzingen voor glomerulosclerose of interstitiële fibrose.

Voorbijgaande dosis-respons veranderingen in de bijnieren, bestaande uit minimale tot matige reactieve hypertrofie/hyperplasie, vermoedelijk gerelateerd aan een hoge productie van aldosteron, werden waargenomen bij honden die werden behandeld met tot 5 maal de hoogst therapeutisch aanbevolen dosering. Een verhoging van albumine serumconcentratie werd waargenomen. ECG-veranderingen zonder enige klinische symptomen (toename in P-golf en/of QT-interval) werden bij sommige dieren waargenomen na toediening van 5 maal de hoogst aanbevolen dosis. De causatieve rol van veranderingen in plasma-elektrolytenwaarden kan niet worden uitgesloten.

Na toediening van 3 en 5 maal de hoogst therapeutisch aanbevolen dosering bij gezonde honden werd een afname van de eetlust waargenomen die in sommige gevallen tot een gewichtsverlies leidde.

In geval van overdosering is de behandeling, afhankelijk van de voorkomende symptomen, naar goeddunken van de verantwoordelijke dierenarts.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenagentschap (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. OVERIGE INFORMATIE

Elke blister bevat 10 tabletten en is verpakt in een kartonnen doos.
Alle sterktes zijn beschikbaar in verpakkingsgrootten van 30 of 90 tabletten.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Farmacodynamische eigenschappen

Torasemide behoort tot de klasse pyridine-3-sulfonylurea lisdiuretica, ook wel high-ceiling diuretica genoemd. Torasemide heeft een chemische structuur tussen die van lisdiuretica (zoals furosemide) en Cl-kanaalblockers.

De belangrijkste werking van torasemide bevindt zich in het medullaire deel van het opstijgend deel van de lus van Henle, waar het inwerkt op de Na⁺:K⁺:2Cl⁻ cotransporter gelokaliseerd in het luminale membraan (urinezijde) en de actieve reabsorptie van natrium en chloride.

Daarom correleert de diuretische activiteit van torasemide beter met de snelheid van torasemide uitscheiding in de urine dan met de concentratie in het bloed.

Aangezien het opstijgend deel van de lus van Henle ondoordringbaar is voor water, verhoogt de inhibitie van de Na⁺/Cl⁻ beweging van het lumen naar de interstitiële ruimte, de ionenconcentraties in het lumen en produceert een hypertoon medullair interstitium. Dientengevolge wordt heropname van water uit het verzamelkanaal geremd en wordt het watervolume aan de luminale zijde verhoogd.

Torasemide veroorzaakt een significante, dosisafhankelijke toename van de urinestroom en de uitscheiding van natrium en kalium in de urine. Torasemide heeft een krachtiger, langer werkende diuretische activiteit dan furosemide.

Farmacokinetische eigenschappen

Na een enkele intraveneuze dosis van 0,2 mg torasemide/kg lichaamsgewicht aan honden, was de gemiddelde totale klaring 22,1 ml/uur/kg, met een gemiddeld distributievolume van 166 ml/kg en een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 6 uur . Na orale toediening van 0,2 mg torasemide/kg lichaamsgewicht is de absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 99% op basis van plasma concentratie-tijd gegevens en 93% op basis van urine concentratie-tijd gegevens.

Voedsel verhoogde aanzienlijk de AUC_{0-∞} van torasemide met 37% en vertraagde licht de T_{max}, maar in nuchtere en gevoede toestand zijn de maximale concentraties (C_{max}) ongeveer gelijk (respectievelijk 2015 µg/L versus 2221 µg/L). Bovendien is het diuretisch effect van torasemide ongeveer hetzelfde onder nuchtere en gevoede omstandigheden. Bijgevolg kan het diergeneesmiddel met of zonder voedsel worden toegediend.

Bij honden is de plasma-eiwitbinding > 98%.

Een groot deel van de dosis (ongeveer 60%) wordt als onveranderde moederstof via de urine uitgescheiden. Het aandeel torasemide dat wordt uitgescheiden via de urine is ongeveer hetzelfde onder nuchtere of gevoede omstandigheden (respectievelijk 61% en 59%).

Twee metabolieten (een gedealkyleerde en een gehydroxyleerde metaboliet) werden in de urine geïdentificeerd. De moederstof wordt gemetaboliseerd door de hepatische cytochroom P450-families 3A4 en 2E1, en in mindere mate door 2C9.