

**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 kauwtabletten

Torasemide 1 mg

Isemid 2 mg kauwtabletten

Torasemide 2 mg

Isemid 4 mg kauwtabletten

Torasemide 4 mg

### **Hulpstoffen:**

<b>Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen</b>
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Povidon (K30)
Varkenslever poeder smaak
Gecomprimeerde suiker
Crospovidon (type B)
Magnesium stearaat

Langwerpige bruine kauwtabletten met breukstreep.

De kauwtablet kan in twee helften worden verdeeld.

## 3. KLINISCHE GEGEVENS

### 3.1 Doeldiersoort(en)

Hond.

### 3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

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

### 3.3 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.

### **3.4 Speciale waarschuwingen**

De aanvangs-/onderhoudsdosis kan tijdelijk worden verhoogd als pulmonair oedeem ernstiger wordt, dat wil zeggen het bereiken van alveolair longoedeem (zie sectie 3.9).

### **3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik**

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Bij honden met acuut longoedeem die een spoedbehandeling nodig hebben, 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 secties 3.3 en 3.6 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 het diergeneesmiddel 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-risicobeoordeling 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/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De kauwtabletten zijn gearomatiseerd.

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

#### 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 onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Was de handen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

### 3.6 Bijwerkingen

Hond:

<p>Zeer vaak (&gt;1 dier/10 behandelde dieren):</p>	<p>Nierinsufficiëntie Verhoogde nierparameters Elektrolytenstoornis<sup>1</sup> Hemoconcentratie</p>
<p>Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):</p>	<p>Spijsverteringsstoornissen<sup>2</sup> (bijv. braken, diarree) Polyurie, Urine-incontinentie Anorexia, Dehydratie, Gewichtsverlies, Lusteloosheid, Polydipsie</p>
<p>Onbepaalde frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):</p>	<p>Droge slijmvliezen (oraal)<sup>3</sup>, Alkalische urine<sup>3</sup>, Verlaagde urineconcentratie<sup>3</sup>, Stijging van glucose- en aldosteron-serumconcentraties<sup>3</sup> (reversibel)</p>

<sup>1</sup> Veranderingen in de chloride-, natrium-, kalium-, fosfor-, magnesium- en calciumniveaus

<sup>2</sup> Deze verschijnselen zijn episodisch

<sup>3</sup> Effecten die consistent zijn met de farmacologische activiteit van torasemide waargenomen bij gezonde honden bij de aanbevolen dosering

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

### 3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie bij honden.

Gebruik wordt afgeraden tijdens dracht, lactatie en bij fokdieren.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten bij maternotoxische doses.

### 3.8 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 disbalans 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.

### 3.9 Toedieningswegen en dosering

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 Isemid kauwtabletten	
	Aanvangs-/Onderhoudsdosering (0,13 tot 0,25 mg/kg/dag)	Tijdelijk hoge dosering (0,26 tot 0,40 mg/kg/dag)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 11,5 tot 15	van 1 tot 1 + ½	2
> 15 tot 23	van 1 + ½ tot 2	van 2 + ½ tot 3
	<b>4 mg</b>	
> 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 verschijnselen 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 kauwtablet niet spontaan door de hond wordt opgenomen, kan het ook met voedsel of rechtstreeks in de bek worden gegeven.

### **3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)**

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 sectie 3.6). 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 verschijnselen (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 verschijnselen, naar het oordeel van de behandelende dierenarts.

### **3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken**

Niet van toepassing.

### **3.12 Wachtijd(en)**

Niet van toepassing.

## **4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

### **4.1 ATCvet-code: QC03CA04**

### **4.2 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  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  cotransporter gelokaliseerd in het lumenale membraan (urinezijde) en de actieve reabsorptie van natrium en chloride blokkeert. 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  $\text{Na}^+\text{/Cl}^-$  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 lumenale 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.

### **4.3 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  $\text{AUC}_{0-\infty}$  van torasemide met 37% en vertraagde licht de  $T_{\text{max}}$ , maar in nuchtere en gevoede toestand zijn de maximale concentraties ( $C_{\text{max}}$ ) ongeveer gelijk (respectievelijk 2015 mcg/L versus 2221 mcg/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 cytochrom 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.

## **5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Belangrijke onverenigbaarheden**

Niet van toepassing.

### **5.2 Houdbaarheidstermijn**

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 4 jaar

### **5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

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

#### **5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking**

Blisterverpakking van polyamide/aluminium/PVC, thermisch verzegeld met aluminiumfolie.

Verpakkingsgrootten :

Kartonnen doos met 30 of 90 kauwtabletten.

Elke blister bevat 10 tabletten.

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

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

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

#### **6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ceva Santé Animale

#### **7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/2/18/232/001 - 006

#### **8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING**

Datum van eerste vergunningverlening: 09/01/2019

#### **9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

{DD/MM/JJJJ}

#### **10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).



**BIJLAGE II**

**OVERIGE VOORWAARDEN EN VEREISTEN TEN AANZIEN VAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geen

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Kartonnen doos (30 tabletten)**

**Kartonnen doos (90 tabletten)**

**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Isemid 1 mg kauwtabletten

Isemid 2 mg kauwtabletten

Isemid 4 mg kauwtabletten

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

Per kauwtablet:

Torasemide 1 mg

Torasemide 2 mg

Torasemide 4 mg

**3. VERPAKKINGSGROOTTE**

30 kauwtabletten

90 kauwtabletten

**4. DOELDIERSOORT(EN)**

Hond.

**5. INDICATIES**

**6. TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.

**7. WACHTTIJD(EN)**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp. {mm/jjjj}

**9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**

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

Bewaar buiten het bereik van dieren.

**10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

**11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ceva Santé Animale



**14. 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)

**15. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blister**

**1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Isemid



**2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN**

Torasemide 1 mg  
Torasemide 2 mg  
Torasemide 4 mg

**3. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp. {mm/jjjj}

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER

### 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. Samenstelling

Per kauwtablet:

#### **Werkzame bestanddelen:**

Isemid 1 mg kauwtabletten  
Torasemide 1 mg

Isemid 2 mg kauwtabletten  
Torasemide 2 mg

Isemid 4 mg kauwtabletten  
Torasemide 4 mg

Langwerpige bruine kauwtabletten met breukstreep. De kauwtablet kan in twee helften worden verdeeld.

### 3. Doeldiersoort(en)

Hond.

### 4. Indicaties voor gebruik

Voor de behandeling van klinische verschijnselen 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. Speciale waarschuwingen

#### Speciale waarschuwingen:

De aanvangs-/onderhoudsdosis kan tijdelijk worden verhoogd als pulmonair oedeem ernstiger wordt, dat wil zeggen het bereiken van alveolair longoedeem (zie sectie “Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen”).

#### Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Bij honden met acuut longoedeem die een spoedbehandeling nodig hebben, 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 secties "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 het diergeneesmiddel 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-risicobeoordeling 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/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

De kauwtabletten zijn gearomatiseerd.

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

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 onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Was de handen na gebruik.

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie bij honden.

Gebruik wordt afgeraden tijdens dracht, lactatie en bij fokdieren.

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn gegevens naar voren gekomen die wijzen op foetotoxische effecten bij maternotoxische doses.

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 disbalans 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:

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 sectie "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 bijniere, 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 verschijnselen (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 verschijnselen, naar het oordeel van de behandelende dierenarts.

## 7. Bijwerkingen

Hond:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):
Nierinsufficiëntie, Verhoogde nierparameters, Elektrolytenstoornis <sup>1</sup> Hemoconcentratie
Vaak (1 tot 10 dieren/100 behandelde dieren):
Spijverteringsstoornissen <sup>2</sup> (bijv. braken, diarree), Polyurie, Urine-incontinentie, Anorexia, Dehydratie, Gewichtsverlies, Lusteloosheid, Polydipsie
Onbepaalde frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):
Droge slijmvliezen (oraal) <sup>3</sup> , Alkalische urine <sup>3</sup> , Verlaagde urineconcentratie <sup>3</sup> , Stijging van glucose- en aldosteron-serumconcentraties <sup>3</sup> (reversibel)

<sup>1</sup> Veranderingen in de chloride-, natrium-, kalium-, fosfor-, magnesium- en calciumniveaus

<sup>2</sup> Deze verschijnselen zijn episodisch

<sup>3</sup> Effecten die consistent zijn met de farmacologische activiteit van torasemide waargenomen bij gezonde honden bij de aanbevolen dosering

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem.

## 8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

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 Isemid kauwtabletten	
	Aanvangs-/Onderhoudsdosering (0,13 tot 0,25 mg/kg/dag)	Tijdelijk hoge dosering (0,26 tot 0,40 mg/kg/dag)
	<b>1 mg</b>	
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
	<b>2 mg</b>	
> 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
	<b>4 mg</b>	
> 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 verschijnselen 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 kauwtablet niet spontaan door de hond wordt opgenomen, kan het ook met voedsel of rechtstreeks in de bek worden gegeven.

### 10. Wachtijd(en)

Niet van toepassing.

### 11. Bijzondere bewaarvoorschriften

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.

### 12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

### **13. Indeling van het diergeneesmiddel**

Diergeneesmiddel op voorschrift.

### **14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten**

EU/2/18/232/001-006

Verpakkingsgrootten :

Kartonnen doos met 30 of 90 kauwtabletten.

Elke blister bevat 10 tabletten.

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

### **15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Contactgegevens**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne – Frankrijk

Tel: 00 800 35 22 11 51

E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

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

## 17. Overige informatie

### 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  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  cotransporter gelokaliseerd in het luminale membraan (urinezijde) en de actieve reabsorptie van natrium en chloride blokkeert. 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  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  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  $\text{AUC}_{0-\infty}$  van torasemide met 37% en vertraagde licht de  $T_{\text{max}}$ , maar in nuchtere en gevoede toestand zijn de maximale concentraties ( $C_{\text{max}}$ ) ongeveer gelijk (respectievelijk 2015 mcg/L versus 2221 mcg/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.