

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält:

### Wirkstoff:

Isemid 1 mg Kautabletten

Torasemid 1 mg

Isemid 2 mg Kautabletten

Torasemid 2 mg

Isemid 4 mg Kautabletten

Torasemid 4 mg

### Sonstige Bestandteile:

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

Längliche braune Kautabletten mit Bruchrille.

Die Kautabletten können in Hälften geteilt werden.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierart(en)

Hund.

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

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

### 3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Niereninsuffizienz.

Nicht anwenden bei Dehydratation, Hypovolämie oder Hypotonie.

Nicht gleichzeitig mit anderen Schleifendiuretika anwenden.

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

### 3.4 Besondere Warnhinweise

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

### 3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

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

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

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

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

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

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

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

Die Kautabletten sind aromatisiert.

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

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

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

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

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

Nach der Verabreichung Hände waschen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

### **3.6 Nebenwirkungen**

#### Hund:

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

<sup>1</sup> Veränderungen des Chlor-, Natrium-, Kalium-, Phosphor-, Magnesium- und Kalziumspiegels

<sup>2</sup> Diese Symptome sind vorübergehend.

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

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

### **3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode**

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

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

### **3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

Torasemid kann die Wirkung oraler Antidiabetika antagonisieren.

Torasemid kann das Risiko einer Sulfonamidallergie erhöhen.

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Torasemid und anderen Substanzen, die durch die Cytochrom-P450-Familien 3A4 (z. B. Enalapril, 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-Konversionsenzyms (ACE), kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Torasemid verstärkt werden.

### **3.9 Art der Anwendung und Dosierung**

Zum Eingeben.

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

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

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

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

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

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

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

### 3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.12 Wartezeiten**

Nicht zutreffend.

## **4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN**

### **4.1 ATCvet Code: QC03CA04**

### **4.2 Pharmakodynamik**

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

Die primäre Wirkungsstelle von Torasemid ist der dicke aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife, wo es mit dem Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-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<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> - aus dem Lumen in den interstitiellen Raum zum Anstieg der Ionenkonzentration im Lumen und einem hypertonen medullären Interstitium. Somit wird die Rückresorption von Wasser im Sammelrohr gehemmt und das Wasservolumen auf der luminalen Seite erhöht.

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

### **4.3 Pharmakokinetik**

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

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

Die Plasmaproteinbindung bei Hunden beträgt >98 %.

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

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

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

## **5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **5.2 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 4 Jahre.

### **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

### **5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

Blisterstreifen aus Polyamid/Aluminium/PVC; mit Aluminiumfolie thermoversiegelt

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 30 oder 90 Tabletten.

Jeder Blisterstreifen enthält 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS**

Ceva Santé Animale

## **7. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/2/18/232/001 – 006

## **8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 09/01/2019