ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ

(TORASEMIDE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: torasemide;

1 таблетка містить торасеміду 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, продовгуватої форми, з рискою та фаскою з двох сторін.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Сечогінні лікарські засоби. Високоактивні діуретики. Сульфаніламіди звичайні. Торасемід. Код АТХ С03С А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Торасемід діє як салуретик, дія пов’язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. У людини діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму впродовж перших 2–3 годин після парентерального та перорального застосування відповідно і залишається постійним упродовж майже 12 годин. У здорових пробандів у діапазоні доз 5–100 мг спостерігалося пропорційне до логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалося навіть у випадках, коли інші сечогінні засоби, такі як дистально діючі ефективні діуретики тіазидового ряду, вже не чинили потрібного ефекту, наприклад при нирковій недостатності. Завдяки такому механізму дії торасемід сприяє зменшенню набряків. У випадку серцевої недостатності торасемід зменшує прояви захворювання і покращує функціонування міокарда за рахунок зменшення пре- та постнавантаження. Після перорального застосування антигіпертензивна дія торасеміду розвивається поступово, починаючи з першого тижня після початку лікування. Максимум

антигіпертензивної дії досягається не пізніше ніж через 12 тижнів. Торасемід знижує артеріальний тиск за рахунок зниження загального периферичного опору судин. Цей вплив пояснюється нормалізацією порушеного електролітного балансу, головним чином за рахунок зменшення підвищеної активності вільних іонів кальцію у клітинах м’язів артеріальних судин, що було виявлено у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію. Вірогідно, цей вплив знижує підвищену сприйнятливість судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад, катехоламінів.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл

Після перорального застосування торасемід швидко та повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці крові досягається впродовж 1–2 годин. Біодоступність становить приблизно 80–90 %; за умови повного всмоктування максимальне значення ефекту першого проходження становить 10–20 %. Їжа знижує швидкість (динамічну складову) всмоктування торасеміду (зменшується C_{max} і збільшується t_{max}), але не впливає на загальну абсорбцію. Зв’язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів M_1, M_3, і M_5 — 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Уявний об'єм розподілу (V_z) становить 16 л.

Біотрансформація

У людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів: M_1, M_3 та M_5. Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти M_1, M_3 та M_5 утворюються у результаті окислення метильної групи, що знаходиться на фенільному кільці, до карбонової кислоти, метаболіт M_3 утворюється у результаті гідроксилювання кільця. Метаболіти M_2 і M_4, виявлені у дослідженнях на тваринах, у людини не виявлені.

Виведення

Кінцевий час напіввиведення ($t_{1/2}$) торасеміду і його метаболітів у здорових людей становить 3–4 години. Загальний кліренс торасеміду становить 40 мл/хв, ренальний кліренс — приблизно 10 мл/хв. У здорових людей приблизно 80 % від введеної дози виводиться у вигляді торасеміду і його метаболітів із сечею у такому відсотковому співвідношенні: торасемід — приблизно 24 %, метаболіт M_1 — приблизно 12 %, метаболіт M_3 — приблизно 3 %, метаболіт M_5 — приблизно 41 %. Основний метаболіт M_5 діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів M_1 і M_3, узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення M_3 і M_5 подовжується. Однак фармакодинамічні характеристики залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає. У пацієнтів із порушенням функцій печінки або із серцевою недостатністю період напіввиведення торасеміду і метаболіту M_5 незначно подовжуються, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості, що виводиться у здорових людей, тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається. Торасемід і його метаболіти практично не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

Лінійність

Торасемід та його метаболіти характеризуються лінійною кінетикою, що залежить від дози. Це означає, що його максимальна концентрація у плазмі крові і площа під фармакокінетичною кривою збільшуються пропорційно дозі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дозування 5 мг: есенціальна гіпертензія.

Для дозування 5 мг та 10 мг: лікування та профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, до препаратів сульфонілсечовини та до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу Торасемід-Дарниця.
- Ниркова недостатність з анурією.
- Печінкова кома або прекома.
- Артеріальна гіпотензія.
- Гіповолемія.
- Гіпонатріємія.
- Гіпокаліємія.
- Аритмія.
- Значне порушення сечовипускання, наприклад внаслідок гіпертрофії передміхурової залози.
- Дитячий вік (до 18 років).
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації

Торасемід, особливо у великих дозах, може підсилювати ототоксичні та нефротоксичні побічні реакції *аміноглікозидних антибіотиків* (наприклад, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину), *цитостатичних засобів* — активних похідних платини, а також нефротоксичні ефекти *цефалоспоринів*.

При одночасному застосуванні торасеміду і препаратів *літію* може підвищуватися концентрація літію в крові, що може спричинити посилення впливу та побічних ефектів літію.

Комбінації лікарських засобів, що потребують обережності

Торасемід посилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема *інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту*, що може спричинити надмірне зниження артеріального тиску під час їх одночасного застосування.

При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами *дигіталісу* дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретика, може призвести до посилення побічної дії обох лікарських засобів.

Торасемід може знижувати ефективність *антидіабетичних засобів*.

Пробенецид та *нестероїдні протизапальні засоби* (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть гальмувати діуретичну та антигіпертензивну дію торасеміду.

При лікуванні *саліцилатами* у високих дозах торасемід може підвищити їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Торасемід може посилювати дію *теофіліну*, а також вплив курареподібних лікарських засобів на релаксацію м'язів.

Проносні засоби, а також *мінерало- і глюкокортикоїди* можуть посилити втрату калію, зумовлену торасемідом.

Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію *катехоламінів*, наприклад епінефрину та норепінефрину.

При одночасному застосуванні з *холестераміном* може знижуватися всмоктування торасеміду та, відповідно, його очікувана ефективність.

Особливості застосування.

Перед початком застосування лікарського засобу необхідно усунути наявну гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіповолемію. При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів, які одночасно застосовують глікозиди наперстянки, глюкокортикостероїди, мінералокортикостероїди або проносні засоби. Крім цього, необхідно регулярно контролювати вміст глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Торасемід слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам, які страждають на захворювання печінки, що супроводжуються цирозом печінки та асцитом, оскільки раптові зміни водно-електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми. Терапію із застосуванням торасеміду (як і інших сечогінних засобів) пацієнтам цієї групи необхідно проводити в умовах стаціонару. Для попередження гіпокаліємії та метаболічного ацидозу лікарський засіб слід призначати з препаратами — антагоністами альдостерону або лікарськими засобами, що сприяють затримці калію в організмі. Після застосування торасеміду спостерігалися випадки ототоксичності (шум у вухах і втрата слуху), які мали оборотний характер, однак прямого зв'язку з застосуванням лікарського засобу не встановлено.

При призначенні діуретиків необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електролітного балансу, гіповолемії, екстраренальної азотемії та інших порушень, що можуть проявлятися у вигляді сухості в роті, спраги, слабкості, в'ялості, сонливості, збудження, м'язового болю або судом, міастенії, гіпотонії, олігурії, тахікардії, нудоти, блювання. Надмірний діурез може стати причиною зневоднення організму, призвести до зниження об'єму циркулюючої крові, тромбоутворення та емболії, особливо у пацієнтів літнього віку.

Пацієнтам із порушеннями водно-електролітного балансу слід припинити застосування лікарського засобу, а після усунення небажаних ефектів відновити терапію, починаючи з більш

низьких доз.

Внаслідок того, що при лікуванні торасемідом може спостерігатися збільшення вмісту глюкози в крові, для пацієнтів із латентним та явним цукровим діабетом необхідна ретельна перевірка метаболізму вуглеводів. Також слід регулярно контролювати картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). На початку лікування пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів втрати електролітів та згущення крові.

У разі відсутності достатнього клінічного досвіду застосування не слід призначати торасемід при таких захворюваннях і станах: подагра; аритмії, наприклад синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступенів; патологічні зміни кислотно-лужного метаболізму; супутня терапія із використанням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринів; патологічні зміни картини крові, наприклад тромбоцитопенія або анемія у пацієнтів без ниркової недостатності; порушення функцій нирок, спричинені нефротоксичними речовинами; вік пацієнта до 18 років.

Допоміжні речовини.

Торасемід-Дарниця містить лактозу, тому пацієнтам, у яких встановлена непереносимість деяких цукрів, а також пацієнтам із такими рідкісними спадковими хворобами, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування торасеміду може бути причиною отримання позитивного результату тесту на допінг і погіршення стану здоров’я.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достовірні дані щодо впливу торасеміду у людини на ембріон, плід чи на вагітну жінку у людини відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар’єр. Отже, торасемід не рекомендовано приймати під час вагітності, а також жінкам, здатним до народження дітей, які не використовують засоби контрацепції. Застосування у період вагітності можливе лише за життєвими показаннями і в мінімальній ефективній дозі.

Діуретики непридатні для стандартної схеми лікування артеріальної гіпертензії або набряків у вагітних, оскільки вони здатні знижувати перфузію плацентарного бар’єра і чинити токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовувати для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг електролітів та гематокриту, а також розвитку плода.

Період годування груддю. На даний час не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко людини або тварин. Не можна виключити ризик впливу лікарського засобу на новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду у період годування груддю протипоказане. Якщо необхідно застосовувати торасемід у цей період, то годування груддю слід припинити. Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення прийому лікарського засобу Торасемід-Дарниця потрібно приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування для жінки.

Фертильність. Дослідження впливу торасеміду на фертильність у людей не проводили.
В експерименті на тваринах не виявлено такого впливу торасеміду.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Навіть при належному застосуванні торасемід може вплинути на реакцію пацієнта настільки, що це спричинить значний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами чи виконувати небезпечну роботу без страховки. Це значною мірою стосується початку лікування, збільшення дози лікарського засобу, заміни лікарського засобу при призначенні супутньої терапії, а також одночасного вживання алкоголю. Тому під час застосування торасеміду треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для дозування 5 мг.

Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочати із застосування ½ таблетки лікарського засобу Торасемід-Дарниця по 5 мг на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Зниження артеріального тиску відбувається поступово, вже впродовж першого тижня лікування, та досягає максимального значення не пізніше 12 тижнів. Якщо нормалізація артеріального тиску при щоденному застосуванні 2,5 мг торасеміду не відбувається через 12 тижнів лікування, добова доза може бути підвищена до 5 мг торасеміду. При початкових високих показниках артеріального тиску, а також при обмеженій функції нирок можна розраховувати на додаткове зниження артеріального тиску за рахунок збільшення дози. Не слід перевищувати зазначену добову дозу, оскільки при цьому не очікується подальшого зниження артеріального тиску.

Для дозування 5 мг та 10 мг.

Набряки та/або випоти. Лікування розпочинається із застосування 1 таблетки на добу по 5 мг або ½ таблетки лікарського засобу Торасемід-Дарниця по 10 мг. Зазвичай ця доза вважається підтримувальною. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то слід застосовувати 2 таблетки по 5 мг або 1 таблетку по 10 мг на добу, яку необхідно приймати щоденно. Залежно від тяжкості стану хворого добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду.

Таблетки застосовувати вранці, не розжовуючи і запиваючи незначною кількістю рідини. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Біологічна доступність торасеміду не залежить від прийому їжі. Лікарський засіб Торасемід-Дарниця зазвичай слід застосовувати впродовж тривалого часу або до зменшення вираженості набряків.

Рекомендації щодо поділу таблетки. Таблетки можна легко розподілити на дві половини (риска для поділу є з обох сторін), що забезпечує можливість отримання необхідної дози. Таблетку розмістити на твердій поверхні. Потім натиснути великими пальцями справа та зліва від риски для поділу. Це забезпечує легкий поділ таблетки.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функцій печінки. Лікування таких пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду у плазмі крові. Торасемід протипоказаний пацієнтам у стані печінкової коми або прекоми.

Пацієнти літнього віку. Спеціального підбору дози не вимагається. Однак дослідження стосовно порівняння лікування хворих літнього віку і молодих хворих відсутні.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу Торасемід-Дарниця у дітей і підлітків (до 18 років) не встановлені. У зв'язку з цим не слід застосовувати торасемід дітям та підліткам (до 18 років).

Передозування.

Симптоми інтоксикації.

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез, зокрема ризик надмірної втрати води та електролітів, сонливість, аментивний синдром (одна з форм порушення свідомості), симптоматичну артеріальну гіпотензію, серцево-судинну недостатність і розлади з боку травної системи.

Лікування передозування.

Специфічний антидот невідомий. Симптоми інтоксикації зникають, як правило, при зменшенні дози, відміні лікарського засобу та при відповідному заміщенні рідини й електролітів (*необхідно проводити контроль!).* Торасемід не виводиться із крові за допомогою гемодіалізу.

Лікування у випадку гіповолемії: заміщення об'єму рідини.

Лікування у випадку гіпокаліємії: призначення препаратів калію.

Лікування серцево-судинної недостатності: перевести пацієнта у положення лежачи та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

Анафілактичний шок (негайні заходи). При першій появі шкірних реакцій (таких як, наприклад, кропив'янка або почервоніння шкіри), збудженого стану хворого, головного болю, пітливості, нудоти, ціанозу слід:

- проводити катетеризацію вени;
- окрім інших екстрених заходів, пацієнта покласти у горизонтальне положення, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень;
- у разі необхідності застосовувати введення епінефрину, розчинів, що заміщують об'єм рідини, глюкокортикоїдних гормонів.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти побічних явищ була використана така класифікація: дуже часто: ≥ 1/10; часто: від ≥ 1/100 до < 1/10; нечасто: від ≥ 1/1000 до < 1/100; рідко: від ≥ 1/10000 до < 1/1000;

рідкісні: < 1/10000; невідомо: частота не може бути встановлена через відсутність даних.

З боку органів зору: рідкісні: розлади зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: рідкісні: дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: розлади травної системи (особливо на початку лікування), в тому числі відсутність апетиту, метеоризм, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запор; нечасто: ксеростомія; рідкісні: панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтранспептидази) у крові.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто: підвищення концентрації креатиніну та сечовини крові, позиви до сечовипускання. У хворих із розладами сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто: інтенсифікація метаболічного алкалозу. Спазми м’язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти і глюкози, а також холестерину та тригліцеридів у крові. Гіперглікемія, гіпокаліємія (при супутній низькокалієвій дієті) при блюванні, діареї, після надмірного застосування послаблювальних засобів, а також у хворих із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування та тривалості лікування можливі порушення водного й електролітного балансу, наприклад гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія. При значних втратах рідини й електролітів унаслідок посиленого сечовиділення можуть спостерігатися артеріальна гіпотензія, головний біль, астенія, сонливість, особливо на початку лікування та у пацієнтів літнього віку.

З боку нервової системи: часто: головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування); нечасто: парестезії; рідкісні: синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості.

З боку серцево-судинної системи: рідкісні: тромбоемболічні ускладнення, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу і серцевої діяльності, у тому числі ішемія серця та мозку, що може призвести, наприклад, до аритмії, стенокардії, гострого інфаркту міокарда, синкопе у зв’язку з гемоконцентрацією.

З боку крові та лімфатичної системи: рідкісні: згущення крові, зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів.

З боку імунної системи: рідкісні: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, екзантему, фотосенсибілізацію, тяжкі шкірні реакції (висипання).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідкісні: алергічні шкірні реакції (наприклад, свербіж, екзантема), реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: спазми м’язів (особливо на початку лікування).

Загальні розлади: часто: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування); нечасто: сухість у роті, неприємні відчуття у кінцівках (парестезії).

Дані лабораторних досліджень: часто: підвищення концентрації сечової кислоти і ліпідів

(тригліцериди, холестерол) у крові; нечасто: підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 5 мг: по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в пачці.

Таблетки по 10 мг: по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 10 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.