ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОРАСЕМІД

(TORASEMIDE)

Склад:

діюча речовина: торасемід (torasemide);

1 таблетка містить торасеміду 10 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглої форми, верхня і нижня поверхні плоскі, краї поверхонь скошені, з рискою для поділу на одній стороні.

Фармакотерапевтична група. Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики.

Код АТХ С03С А04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Торасемід діє як салуретик, його дія пов’язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле.

Фармакодинамічні ефекти

У людини діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму впродовж перших 2–3 годин після внутрішньовенного та перорального застосування відповідно і залишається постійним впродовж майже 12 годин. У здорових добровольців у діапазоні доз 5–100 мг спостерігалося пропорційне логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалося у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад дистально діючі

діуретики тіазидового ряду, вже не виявляли потрібного ефекту, наприклад при нирковій недостатності. Завдяки такому механізму дії торасемід призводить до зменшення набряків. У разі серцевої недостатності торасемід зменшує прояви захворювання та 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 скоротливість та/або реакції судин на ендогенні вазопресорні речовини, наприклад катехоламіни.

Фармакокінетика

Всмоктування і розподіл

Після перорального застосування торасемід швидко та майже повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові ($C_{max)}$ досягається впродовж 1–2 годин. Біодоступність становить приблизно 80–90 %. За умови повного всмоктування максимальне значення ефекту першого проходження через печінку не перевищує 10–20 %. Згідно з даними двох досліджень, 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 %, а у його метаболітів M_1, M_3, і M_5 – 86 %, 95 %, і 97 % відповідно. Уявний об'єм розподілу (Vz) дорівнює 16 л.

Метаболізм

В організмі людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів – M_1, M_3 та M_5. Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти M_1 та M_5 утворюються у результаті поетапного окиснення метильної групи фенольного кільця до карбонової кислоти. Метаболіт M_3 утворюється в результаті гідроксилювання фенольного кільця. Метаболіти M_2 і M_4, виявлені у дослідженнях на тваринах, у людини не виявлені.

Виведення

Кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) торасеміду і його метаболітів у здорових добровольців становить 3–4 години. Загальний кліренс торасеміду становить 40 мл/хв, ренальний кліренс – приблизно 10 мл/хв. У здорових добровольців приблизно 80 % 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. На рахунок діючих метаболітів M_1 і M_3 разом припадає приблизно 10 % усієї фармакокінетичної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і $t_{1/2}$ торасеміду не змінюються, а період напіввиведення M_3 і M_5 подовжується. Однак фармакодинамічний профіль залишається незмінним. Ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає. Торасемід та його метаболіти майже не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації. У пацієнтів із порушеннями функції печінки або із серцевою недостатністю $t_{1/2}$ торасеміду і метаболіту M_5 незначно подовжуються. Співвідношення незміненого торасеміду та його метаболітів, що виділяються із сечею, майже не відрізняється від такого у здорових добровольців. Тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається.

Лінійність

Торасемід та його метаболіти характеризується лінійною кінетикою, що залежить від дози. Це означає, що його C_{max} та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) збільшуються пропорційно дозуванню.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини та до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Ниркова недостатність з анурією.

Печінкова кома або прекома.

Артеріальна гіпотензія.

Гіповолемія.

Гіпонатріємія.

Гіпокаліємія.

Значне порушення сечовипускання, наприклад внаслідок гіпертрофії передміхурової залози.
Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

<u>Комбінації не рекомендовані</u>

Торасемід, особливо у високих дозах, може посилити ототоксичну та нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків, наприклад канаміцину, гентаміцину, тобраміцину та цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичну дію цефалоспоринів. При одночасному застосуванні торасеміду та препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу літію та прояву побічних реакцій.

Комбінації лікарських засобів, застосування яких вимагає 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 діуретиків, може призвести до підвищення і 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 їхню 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 підсилити втрату калію, зумовлену торасемідом. Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів, наприклад епінефрину та норепінефрину. При одночасному застосуванні з холестираміном може знижуватися всмоктування торасеміду та, відповідно, його очікувана ефективність.

Особливості застосування

Не слід призначати торасемід у таких випадках:

- подагра;

- серцеві аритмії, наприклад синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та

III ступенів);

- патологічні зміни кислотно-лужного метаболізму;

- супутня терапія із застосуванням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринів;

- патологічні зміни картини крові, наприклад тромбоцитопенія або анемія у пацієнтів без ниркової недостатності;

- порушення функції нирок, спричинені нефротоксичними речовинами;

- дітям та підліткам віком до 18 років.

Внаслідок того, що при лікуванні торасемідом може спостерігатися підвищення концентрації глюкози в крові, пацієнтам із латентним та явним цукровим діабетом слід проводити регулярний контроль метаболізму вуглеводів. Передусім на початку лікування та у разі лікування пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів гемоконцентрації і симптомів втрати електролітів. При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові. Також

слід регулярно контролювати рівень глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Крім того, слід регулярно контролювати загальну картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

Наслідки неправильного застосування як допінгу

Застосування лікарського засобу Торасемід може бути причиною отримання позитивного результату тесту на допінг. Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров'я, якщо лікарський засіб Торасемід застосовано неправильно, тобто з метою допінгу, у цьому випадку не можна виключити шкоду для здоров'я.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Торасемід містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не повинні застосовувати даний препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Достовірні дані щодо впливу торасеміду на вагітних жінок відсутні. Наявна інформація щодо репродуктивної токсичності торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. Торасемід не рекомендується застосовувати у період вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. У зв'язку з вищенаведеним торасемід можна застосовувати у період вагітності лише за життєвими показаннями та у мінімальній ефективній дозі. Діуретики неприйнятні для стандартної схеми лікування артеріальної гіпертензії або набряків у вагітних, оскільки вони здатні знижувати перфузію плацентарного бар'єра і спричиняти токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовувати для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня електролітів та гематокриту, а також нагляд за розвитком плода.

Період лактації. На даний час не встановлено, чи проникає торасемід або його метаболіти у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити ризику при застосуванні лікарського засобу новонародженим / немовлятам. Тому застосування торасеміду у період лактації протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Рішення про відмову від грудного годування або про скасування / припинення застосування лікарського засобу Торасемід слід застосовувати з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі лікування препаратом для жінки.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Навіть при належному застосуванні торасемід може негативно впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Насамперед це стосується початку лікування, періоду підвищення дози лікарського засобу, заміни лікарського засобу, призначення супутньої терапії та вживання алкоголю. Тому під час застосування торасеміду слід приділяти особливу обережність при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю

Дорослі

Лікування розпочати із застосування добової дози 5 мг торасеміду, що дорівнює ½ таблетки препарату Торасемід. Зазвичай ця доза вважається підтримувальною.

Таблетку можна ділити на дві частини наступним чином:

тримати таблетку вказівними та великими пальцями обох рук насічкою для поділу доверху та, натискаючи великими пальцями вниз уздовж насічки, розламати таблетку.

Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то слід призначати добову дозу 10 мг торасеміду. Залежно від тяжкості стану пацієнта добову дозу можна збільшити до 20 мг на добу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Спеціального підбору дози не потрібно. Однак досліджень порівняння дії препарату у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку не проводилось.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Торасемід протипоказаний пацієнтам із печінковою комою або прекомою (див. розділ «Протипоказання»). Лікування цієї категорії пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Таблетки застосовувати натще, запиваючи незначною кількістю рідини. Біологічна доступність торасеміду не залежить від вживання продуктів харчування.

Лікарський засіб Торасемід зазвичай застосовують впродовж тривалого часу або до зменшення вираженості набряків.

Діти

Безпеку та ефективність застосування лікарського засобу Торасемід дітям та підліткам віком до 18 років не досліджували, у зв’язку з цим його не слід застосовувати пацієнтам даної вікової категорії (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування

Симптоми інтоксикації. Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез, у тому числі ризик надмірної втрати води та електролітів, сонливість, синдром сплутаності свідомості, симптоматичну артеріальну гіпотензію, циркуляторний колапс і розлади з боку травної системи.

Лікування передозування. Специфічний антидот невідомий. Симптоми інтоксикації зазвичай зникають при зменшенні дозування і відміні лікарського засобу та при відповідному заміщенні рідини та електролітів (потрібно проводити контроль рівня електролітів у крові). Торасемід не виводиться з крові за допомогою гемодіалізу.

Лікування у разі гіповолемії: заміщення об'єму рідини.

Лікування у разі гіпокаліємії: призначення препаратів калію.

Лікування у разі циркуляторного колапсу: 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 пацієнта, головного болю, підвищеної пітливості, нудоти, ціанозу слід проводити катетеризацію вени; пацієнта покласти у горизонтальне положення з піднятими ногами, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень. У разі необхідності в подальшому застосовувати також засоби інтенсивної терапії (включаючи введення епінефрину, глюкокортикоїдів та заміщення об'єму циркулюючої крові).

Побічні реакції

Нижче наведені побічні реакції, що можуть спостерігатися при застосуванні лікарського засобу Торасемід.

Для оцінки побічних реакцій була використана наступна частота їх проявів:

дуже часто: ³1/10;

часто: від ³1/100 до <1/10;

іноді: від ³1/1000 до <1/100;

рідко: від ³1/10000 до < 1/1000;

дуже рідко: <1/10000;

частота невідома: неможливо оцінити за наявними даними.

З боку системи крові та кровотворної системи. Дуже рідко: гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритропенія та/або лейкопенія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи. Дуже рідко: алергічні реакції. Після внутрішньовенного застосування можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок), що потребують негайної медичної допомоги.

Метаболізм / електроліти. Часто: посилення метаболічного алкалозу, гіперкаліємія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діареї, після надмірного застосування проносних засобів, а також у пацієнтів із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування і тривалості лікування можливі порушення водно-електролітного балансу, наприклад гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування). Іноді: парестезія. Дуже рідко: синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості.

З боку органів зору. Дуже рідко: порушення зору.

З боку органів слуху і лабіринту. Дуже рідко: дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серцевої системи. Дуже рідко: ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

З боку судинної системи. Дуже рідко: тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу у серці і порушення центрального кровообігу.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: порушення з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, стійкий запор), особливо на початку лікування. Іноді: ксеростомія. Дуже рідко: панкреатит.

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

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини. Дуже рідко: алергічні реакції (наприклад, свербіж, висипання, фотосенсибілізація), тяжкі шкірні реакції.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Часто: спазми м'язів (особливо на початку лікування).

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Іноді: при порушенні сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може супроводжуватися затримкою сечі і розтягненням сечового міхура.

Загальні прояви. Часто: підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Дані лабораторних методів досліджень. Часто: підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерол) у крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді: підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграє важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням «користь / ризик» лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та 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 в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ «Лубнифарм».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінкова, 16.