ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Діутор®

(Diutor)

Склад:

діюча речовина: торасемід (torasemide);

1 мл розчину для ін’єкцій містить 5 мг торасеміду безводного;

допоміжні речовини: поліетиленгліколь 400, трометамол, натрію гідроксид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Діуретики. Високоактивні діуретики. Сульфаніламіди, прості. Торасемід.

Код АТХ С03С А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Торасемід діє як салуретик, його дія пов’язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію і 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 навіть 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 випадку серцевої недостатності торасемід зменшує прояви захворювання та покращує функціонування міокарда за рахунок зменшення пре- та постнавантаження.

Фармакокінетика.

Всмоктування і розподіл. Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів M_1, M_3, та M_5 – 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (Vz) становить 16 л.

Біотрансформація. В організмі 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 ступеневого окиснення приєднаної до фенільного кільця метильної групи до карбонової кислоти, метаболіт M_3 утворюється у результаті гідроксилювання кільця. У людини не вдалося виявити метаболіти M_2 та M_4, що були знайдені в експериментах на тваринах.

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 % від введеної дози виводиться у вигляді торасеміду і його метаболітів із сечею з таким середнім відсотковим відношенням: 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 фармакокінетичної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і $t_{1/2}$ торасеміду не змінюються, а $t_{1/2}$ M_3 і M_5 подовжується. Однак фармакодинамічні характеристики залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає. У пацієнтів із порушеннями функції печінки або із серцевою недостатністю $t_{1/2}$ торасеміду і метаболіту M_5 незначно подовжується, 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 та його метаболіти майже не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

Лінійність. Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація у сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці крові збільшуються пропорційно дозуванню.

Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях фармакологічної безпеки, хронічної токсичності, мутагенності та канцерогенності на тваринах не було отримано даних щодо наявності у лікарського засобу підвищеного ризику при застосуванні у людей. У дослідженнях токсичності щодо репродуктивних органів на тваринах не було зафіксовано тератогенних ефектів лікарського засобу. Однак у вагітних кролів та щурів, яким застосовували лікарський засіб у великих дозах, спостерігалися прояви фетальної токсичності та токсичності відносно матері. Було відзначено, що у щурів торасемід проникає крізь плацентарний бар'єр. На фертильність лікарський засіб не впливав.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне

внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад у випадку набряку легенів внаслідок гострої серцевої недостатності.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до однієї з допоміжних речовин лікарського засобу;
- ниркова недостатність з анурією;
- печінкова кома або прекома;
- артеріальна гіпотензія;
- гіповолемія;
- гіпонатріємія;
- гіпокаліємія;
- гостре порушення сечовипускання, наприклад внаслідок гіпертрофії передміхурової залози;
- період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації не рекомендовані. Торасемід, особливо у високих дозах, може підсилити ототоксичну і нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків, наприклад канаміцину, гентаміцину, тобраміцину, та цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичну дію цефалоспоринів.

При одночасному застосуванні торасеміду і препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних ефектів літію.

Комбінації лікарських засобів, застосування яких вимагає обережності. Торасемід підсилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, що може спричинити надмірне зниження артеріального тиску у разі їх одночасного застосування. При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням торасеміду, може призвести до підвищення і посилення побічної дії обох препаратів. Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів. Пробенецид і нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть гальмувати діуретичну та антигіпертензивну дію торасеміду. При лікуванні саліцилатами у високих дозах торасемід може підвищувати їхню токсичну дію на центральну нервову систему. Торасемід може підсилювати дію теофіліну, а також вплив кураreподібних 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.

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 функцій нирок, спричинене 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, потрібно регулярно контролювати загальну картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

Наслідки неправильного застосування як допінгу

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

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (20 мг)/дозу натрію, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достовірні дані щодо впливу торасеміду на вагітних жінок відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. Лікарський засіб Діутор® не рекомендується застосовувати під час вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. У зв'язку з вищенаведеним торасемід застосовується у період вагітності лише за життєвими показаннями та в мінімальній ефективній дозі. Діуретики неприйнятні для стандартної схеми лікування артеріальної гіпертензії або набряків у вагітних, оскільки вони здатні знижувати перфузію плацентарного бар'єру і спричиняти токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовується для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг за електролітами та гематокритом, а також за розвитком плода.

Період лактації. На даний час не встановлено, чи проникає торасемід чи його метаболіти у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити ризик застосування препарату у новонароджених/немовлят. Тому застосування торасеміду в період лактації протипоказано. Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення застосування лікарського засобу Діутор® слід застосовувати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування препаратом для жінки.

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

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

Навіть за належного застосування 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 треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю

Лікування розпочати із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Діутор®, що еквівалентно 10 мг торасеміду на добу. Якщо ефект недостатній, то разову дозу можна збільшити до 4 мл лікарського засобу Діутор®, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Якщо ефект і в цьому випадку буде недостатній, можна застосувати короткочасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введенням добової дози 8 мл лікарського засобу Діутор®, що еквівалентно 40 мг торасеміду.

Гострий набряк легень

Лікування треба починати із внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Діутор®, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом у 30 хвилин. Забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл лікарського засобу Діутор®, що еквівалентно 100 мг торасеміду.

Особливі групи пацієнтів

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

Пацієнти з печінковою недостатністю. Торасемід протипоказаний пацієнтам із печінковою комою або прекомою. Лікування цієї категорії пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові.

Спосіб застосування

Розчин для ін’єкцій вводити внутрішньовенно повільно. Вводити лише чистий прозорий розчин. Забороняється вводити розчин внутрішньоартерально. Лікарський засіб Діутор® не можна застосовувати при наявності ознак розкладу розчину (наприклад, при наявності завислих часток у розчині) або у випадку пошкодження ампули. Одна ампула призначена для однократного використання. Залишки розчину слід негайно утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства. Лікарський засіб Діутор® не можна змішувати з іншими лікарськими засобами для проведення внутрішньовенних ін’єкцій та/або інфузій (див. розділ «Несумісність»). При тривалому застосуванні внутрішньовенне введення слід якомога скоріше замінити на пероральне застосування, оскільки внутрішньовенне введення торасеміду не рекомендується проводити понад 7 діб.

Діти.

Безпека та ефективність препарату у дітей та підлітків віком до 18 років не вивчалися. Не застосовувати торасемід дітям та підліткам віком до 18 років через відсутність достатнього клінічного досвіду.

Передозування.

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез, у тому числі ризик надмірної втрати води та електролітів, сонливість, аментивний синдром (одна із форм порушення свідомості), симптоматичну артеріальну гіпотензію, циркуляторний колапс і розлади з боку травної системи.

Лікування передозування

Специфічний антидот невідомий. Симптоми інтоксикації зникають зазвичай при зменшенні дозування та відміні лікарського засобу та при відповідному заміщенні рідини та електролітів (треба 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 циркуляторного колапсу: перевести у положення лежачи пацієнта 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, підвищеної пітливості, нудоти, ціанозу слід проводити катетеризацію вени; пацієнта покласти у горизонтальне положення, 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.

Побічні реакції наведені за системно-органним класом відповідно до MedDRA з такою частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 10000, < 1/1000), дуже рідко (< 10000), частота невідома (неможливо визначити з наявних даних).

З боку системи крові та кровотворної системи. Дуже рідко: гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритропенія та/або лейкопенія.

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 із низьким вмістом калію, при блюванні, проносі, 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.

З боку нервової системи. Часто: головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування). Нечасто: 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, пронос, стійкий запор), особливо на початку лікування. Нечасто: 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, висип, 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. Нечасто: при порушенні сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може супроводжуватися затримкою сечі і розтягненням сечового міхура.

Загальні порушення і реакції в місці введення лікарського засобу. Часто: підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Дані лабораторних методів досліджень. Часто: підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерол) у крові. Нечасто: підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього 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.

2 роки. Після першого відкриття ампули розчин слід використати негайно.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб Діутор® не можна змішувати з іншими лікарськими засобами для проведення внутрішньовенних ін'єкцій та/або інфузій.

Упаковка.

По 4 мл в ампулах, по 5 ампул (5×1) у касеті разом з інструкцією для медичного

застосування у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків» (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, не включаючи випуск серії).

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль/випробування серії).

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете через систему фармаконагляду ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» на номер телефону: 38(050) 309-83-54 (цілодобово) або за посиланням: https://microkhim.com.ua/farmakonaglyad.