ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ

(TORASEMIDE-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: torasemide;

1 ампула (4 мл) розчину для ін’єкцій містить торасеміду 20 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина, що практично не містить механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Сечогінні лікарські засоби. Високоактивні діуретики. Сульфаніламіди звичайні. 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, такі як дистально діючі ефективні 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 і M_5 – 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (Vz) становить 16 л.

Біотрансформація

В організмі людини торасемід метаболізується із утворенням трьох метаболітів: M_1, M_3 і 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 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 та 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 зі 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 діючі метаболіти M_1 і M_3, узяті разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної 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 зі сечею, майже повністю дорівнює кількості речовини, що виводиться у здорових добровольців, тому накопичення торасеміду та його метаболітів не відбувається. Торасемід та його метаболіти практично 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.

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 та 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 ото- 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 дії 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 під час їх одночасного застосування. При одночасному застосуванні торасеміду з лікарськими засобами 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 підсилювати 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.

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, а також у процесі лікування пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів гемоконцентрації та симптомів втрати електролітів. При тривалому застосуванні торасеміду потрібно регулярно контролювати електролітний баланс, зокрема калій 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 торасеміду може бути причиною отримання позитивного результату тесту на допінг. Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров’я, якщо лікарський засіб застосовують неправильно, тобто з метою допінгу, у цьому випадку не можна виключити шкоду для здоров’я.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 ампулі, тобто можна вважати, що цей лікарський засіб майже не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достовірні дані щодо впливу торасеміду на ембріон та плід у людини відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар’єр, тому не рекомендується застосовувати даний лікарський засіб 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 мінімально можливій 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 застосовується для лікування вагітних із серцевою або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельне спостереження за рівнем електролітів та гематокритом, а також за розвитком плода.

Період годування груддю

Дотепер не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити шкоду від застосування лікарського засобу для новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду в період годування груддю протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Рішення про відмову від годування груддю або про скасування/припинення застосування лікарського засобу слід приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування для жінки.

Фертильність

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

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

Навіть у разі належного застосування торасемід може негативно впливати на здатність пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, особливо на початку лікування, у разі збільшення дози лікарського засобу, заміни лікарського засобу або у разі призначення супутньої терапії. Тому під час застосування торасеміду треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю

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

Гострий набряк легень

Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу, що еквівалентно 20 мг торасеміду.

Залежно від отриманого клінічного ефекту цю дозу можна повторити з інтервалом у 30 хвилин. Забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл лікарського засобу, що

еквівалентно 100 мг торасеміду.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Лікування цієї категорії пацієнтів не потребує спеціального підбору дози. Однак відповідних досліджень щодо людей літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами не проводилося.

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

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування торасеміду дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. У зв’язку з цим лікарський засіб не слід застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез і, як наслідок, – надмірну втрату 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 зникають зазвичай при зменшенні дози або відміні лікарського засобу і 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 у разі циркуляторного колапсу: перевести пацієнта у положення лежачи та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

Анафілактичний шок (негайні заходи)

При появі шкірних реакцій (кропив’янка або почервоніння шкіри), збудженості, 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 використовувати також засоби інтенсивної терапії (включаючи введення епінефрину, глюкокортикоїдів та заміщення об’єму циркулюючої крові).

Побічні реакції.

Всі побічні реакції приведено за системою класів та органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів зору: дуже рідко − порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко − дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку травної системи: часто – порушення з боку травної системи (наприклад, відсутність апетиту, метеоризм, біль у шлунку, нудота, блювання, пронос, стійкий запор), особливо на початку лікування; рідко – ксеростомія (сухість у роті); дуже рідко − панкреатит.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко − при порушенні сечовипускання (наприклад, із гіпертрофією простати) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки і надмірного розтягування сечового міхура.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто – посилення метаболічного алкалозу, гіперкаліємія, гіпокаліємія при супутній дієті з 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: часто − головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування); рідко – парестезія; дуже рідко − синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості.

З боку серця: дуже рідко − ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

З боку судин: дуже рідко − тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, а також

розлади кровообігу в серці і порушення центрального кровообігу.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко − гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритропенія та/або лейкопенія, анемія (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.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко − алергічні реакції (наприклад, свербіж, висипання, фотосенсибілізація), тяжкі шкірні реакції.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто − спазми м'язів (особливо на початку лікування).

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто − підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування); частота невідома − місцеві реакції після ін'єкцій.

Лабораторні показники: часто − підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерол) у крові (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – 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 є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Використовувати розчин для ін'єкцій відразу після першого відкриття.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

По 4 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці 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.