

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОРАДІВ

(TORADIV)

Склад:

діюча речовина: torasemide;

1 таблетка містить торасеміду 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору круглі таблетки з односторонньою насічкою для поділу.

Фармакотерапевтична група.

Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ C03C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Торасемід діє як салуретик, 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 протягом перших 2-3 годин після внутрішньовенного та перорального застосування відповідно і залишається постійним протягом майже 12 годин. У здорових добровольців у діапазоні доз 5-100 мг спостерігалось збільшення діурезу пропорційно логарифму дози (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад 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.

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 хворих, які страждали на артеріальну гіпертензію. Вірогідно, цей вплив знижує підвищену сприйнятливості судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад до катехоламінів.

Фармакокінетика.

Всмоктування і розподіл

Після перорального застосування торасемід швидко та практично повністю всмоктується. Максимальна концентрація у сироватці крові ($C_{\max}$) досягається протягом 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 час досягнення максимальної концентрації ($t_{\max}$)), але не впливає на загальну абсорбцію. Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, з метаболітами M_1 , M_3 , і M_5 – 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Уявний об'єм розподілу (V_z) дорівнює 16 л.

Метаболізм

В організмі людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів – M_1 , M_3 та M_5 . Доказів існування інших метаболітів немає. Метаболіти M_1 та M_5 утворюються в результаті окиснення метильної групи фенольного кільця до карбонової кислоти. Метаболіт M_3 утворюється в результаті гідроксилування 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. Основний метаболіт M_5 діуретичного ефекту не має, а на частку діючих метаболітів M_1 і M_3 , узятих разом, припадає приблизно 10 % 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 хворих із порушеннями функції печінки або зі серцевою недостатністю $t_{1/2}$ торасеміду і метаболіту M_5 незначно подовжується, а кількість речовини, що виводиться зі сечею, відповідає кількості, що виводиться у здорових людей, тому кумуляції торасеміду і його метаболітів очікувати не слід. Торасемід та його метаболіти майже не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

Лінійність

Торасемід та його метаболіти характеризуються 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, до інших 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.

Комбінації не рекомендовані

Торасемід, особливо у високих дозах, може посилити ототоксичну та нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків, наприклад канаміцину, гентаміцину, тобраміцину та цитостатичних засобів – 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 прояв побічних дій.

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 діуретика, може призвести до підвищення або посилення побічної дії обох препаратів.

Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів.

Пробенецид та нестероїдні протизапальні засоби 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- та глюкокортикоїди можуть посилити 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, 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. Крім того, слід регулярно контролювати рівень глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Також потрібен регулярний контроль загальної картини крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

Наслідки неправильного застосування як допінгу

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

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкими спадковими хворобами 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, тому не рекомендується його 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 непридатні 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 зі серцевою або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня електролітів та гематокриту, а також розвитку плода.

Період лактації. Дотепер 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 в період лактації протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення застосування торасеміду слід приймати 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 при належному застосуванні торасемід може спричинити значний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Це значною мірою стосується таких випадків як початок лікування, збільшення дози препарату, заміна лікарського засобу або призначення супутньої терапії та вживання алкоголю. Тому під час застосування торасеміду слід бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю

Дорослі

Лікування розпочинати із застосування добової дози 5 мг торасеміду, що становить ½ таблетки препарату Торадів. Зазвичай ця доза вважається підтримуючою.

Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, слід застосовувати добову дозу 10 мг торасеміду. Залежно від тяжкості стану хворого добову дозу можна збільшити до 20 мг торасеміду.

Особливі групи пацієнтів

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

Пацієнти літнього віку. Спеціального підбору дози не потрібно. Однак досліджень щодо впливу препарату на пацієнтів літнього віку, порівняно з молодшими пацієнтами, не проводилось.

Спосіб застосування

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

Торадів зазвичай застосовують впродовж тривалого часу або до зменшення вираженості набряків.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Торадів дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. У зв'язку з цим торасемід 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 травного тракту.

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

Лікування у випадку гіповолемії – заміщення об'єму рідини.

Лікування у випадку гіпокаліємії – призначення препаратів калію.

Лікування у разі циркуляторного колапсу – надати хворому сидячого положення та при необхідності призначити симптоматичну терапію.

Анафілактичний шок (невідкладні заходи). При першій появі шкірних реакцій (таких як кропив'янка або почервоніння шкіри), збудженого стану хворого, головного болю, підвищеної пітливості, нудоти, ціанозу проводити катетеризацію вени; хворого покласти у горизонтальне положення із 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.

Для оцінки побічних реакцій була використана така класифікація частоти їх проявів:

дуже часто: $\geq 1/10$;

часто: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

іноді: від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$;

рідко: від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$;

дуже рідко: $< 1/10\ 000$.

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: інтенсифікація метаболічного алкалозу; гіперкаліємія, гіпокаліємія при супутній дієті із низьким вмістом калію, при блюванні, проносі, після надмірного застосування проносних засобів, а також у хворих із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування та тривалості лікування можливі порушення водного та електролітного балансів, 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, пронос, 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 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 (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. Працівники закладів охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які можливі побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08301, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, буд. 100.