

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТОРАСЕМІД-ДАРНИЦЯ
(TORASEMIDE- DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: торасемід;

1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду, безводного у перерахуванні на 100 % суху речовину – 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. Сечогінні лікарські засоби. Високоактивні діуретики.

Код АТХ C03C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Торасемід діє як салуретик, його дія пов'язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію і хлору у висхідній частині петлі Генле. 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 пробандів у діапазоні доз 5–100 мг спостерігалось пропорційне логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретику). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих 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 приводить до зменшення набряків. У випадку серцевої недостатності торасемід зменшує прояви захворювання та покращує функціонування міокарда за рахунок зменшення пре- та постнавантаження.

Фармакокінетика.

Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів M₁, M₃, і M₅ – 86 %, 95 %, і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (V_z) становить 16 л.

В організмі людини торасемід метаболізується із утворенням трьох метаболітів: M₁, M₃ і M₅. Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти M₁, M₃ та M₅ утворюються у результаті ступеневого окислення приєднаної до фенільного кільця метильної групи карбонової кислоти, метаболіт M₃ утворюється у результаті гідроксилування кільця.

У людини не вдалося виявити метаболіти M₂ та M₄, що були знайдені в експериментах на тваринах.

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 збільшується пропорційно дозуванню. 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 з сечею з таким середнім відсотковим відношенням: торасемід – приблизно 24 %, метаболіт М₁ – приблизно 12 %, метаболіт М₃ – приблизно 3 %, метаболіт М₅ – приблизно 41 %. Основний метаболіт М₅ діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів М₁ і М₃, узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення М₃ і М₅ 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 М₅ незначно подовжується, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості речовини, що виводиться у здорових людей, тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається. Торасемід та його метаболіти практично не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

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.

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, 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. 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. При одночасному застосуванні торасеміду та препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення дії побічних ефектів літію. Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів, наприклад епінефрину та норепінефрину.

Особливості застосування.

Перед початком застосування лікарського засобу необхідно усунути гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіповолемію.

При тривалому застосуванні торасеміду необхідний регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів, які одночасно застосовують

глікозиди наперестянки, 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 разом з препаратами-антагоністами альдостерону або препаратами, 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 із застосуванням лікарського засобу не встановлено. У разі призначення діуретиків необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електролітного балансу, гіповолемії, екстраренальної азотемії та інших порушень, що можуть проявлятися у вигляді сухості у 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 з порушеннями водно-електролітного балансу необхідно припинити застосування лікарського засобу, а після усунення небажаних ефектів відновити терапію, починаючи з більш низьких доз.

Оскільки при лікуванні торасемідом може спостерігатися збільшення вмісту глюкози в крові, у пацієнтів з латентним та явним цукровим діабетом необхідно проводити постійну ретельну перевірку метаболізму вуглеводів. Також потрібен регулярний контроль картини крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Під час лікування хворих літнього віку необхідно звертати увагу на появу симптомів втрати електролітів та згущення крові, особливо на початку лікування.

У разі відсутності достатнього клінічного досвіду застосування не слід призначати торасемід при наявності нижченаведених захворювань і станів: подагра; аритмії, наприклад при синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді II та III ступенів; патологічні зміни кислотно-лужного метаболізму; супутня терапія із застосуванням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринов; патологічні зміни картини крові, наприклад тромбоцитопенія або анемія у хворих без ниркової недостатності; порушення функцій нирок, спричинені нефротоксичними речовинами.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достовірні дані стосовно впливу торасеміду на ембріон та плід у людини відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. 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 недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельне спостереження за рівнем електролітів та гематокритом, а також за розвитком плода.

Період лактації. На цей час 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 лактації протипоказано. Якщо необхідно застосовувати торасемід у цей період, то годування груддю слід припинити.

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 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.

Дорослі. Лікування розпочинати із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця, 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, можна застосувати короточасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введенням добової дози 8 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця, що еквівалентно 40 мг торасеміду.

Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Торасемід-Дарниця, 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.

Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно, повільно. Забороняється вводити розчин внутрішньоартеріально! Вводити лише чистий розчин. При тривалому застосуванні внутрішньовенне введення треба якомога скоріше замінити на пероральне застосування, оскільки внутрішньовенне застосування торасеміду не рекомендується проводити протягом понад 7 діб.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Лікування цієї категорії пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду у плазмі крові.

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.

Діти.

Застосовувати Торасемід-Дарниця дітям та підліткам не слід через відсутність достатнього клінічного досвіду.

Передозування.

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез і, як наслідок надмірну втрату 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 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 серцево-судинної недостатності: перевести пацієнта у положення лежачи та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

Анафілактичний шок (негайні заходи). При появі шкірних реакцій (таких як кропив'янка або почервоніння шкіри), збудженості, головного болю, пітливості, нудоти, ціанозу слід проводити катетеризацію вени; 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.

Частоту побічних реакцій оцінювали таким чином: дуже часто: $\geq 1/10$, часто: $1/100 - < 1/10$, нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$, рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$, дуже рідко: $< 1/10000$, частота невідома: неможливо визначити з наявних даних.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто: множинні розлади травної системи (особливо на початку лікування), в тому числі відсутність апетиту, метеоризм, біль у шлунку, нудота, блювання, пронос, запор. 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: підвищення концентрацій креатиніну і сечовини у крові, позив до сечовипускання. Коли відбувається значна втрата води та електролітів, спричинена надлишковим утворенням сечі, особливо на початку лікування та у пацієнтів літнього віку може спостерігатися зниження артеріального тиску, головний біль, астенія і сонливість.

У пацієнтів із розладами сечовипускання (наприклад, з гіпертрофією простати) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки і надмірного розтягування сечового міхура.

З боку обміну речовин, метаболізму. Часто: посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти і глюкози в крові, а також холестерину і тригліцеридів. Гіпокаліємія при супутній безкалієвій дієті, 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 серцево-судинної системи. Дуже рідко: тромбоемболічні ускладнення, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу і серцевої діяльності, у тому числі ішемія серця і мозку, що може призвести, наприклад, до аритмії, стенокардії, гострого інфаркту міокарда, синкопе через можливу гемоконцентрацію.

З боку крові та лімфатичної системи. Дуже рідко: зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів, анемія.

З боку імунної системи. Дуже рідко: алергічні реакції, включаючи свербіж, екзантему, фотосенсибілізацію, тяжкі шкірні реакції. Після внутрішньовенного застосування можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок).

Загальні розлади та реакції в місці введення. Часто: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування). Рідко: сухість у роті, неприємні відчуття у кінцівках (парестезія). Дуже рідко: розлади зору, дзвін у вухах, втрата слуху. Частота невідома: місцеві реакції після ін'єкцій.

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 °C. Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Лікарський засіб Торасемід-Дарниця не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

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.

Дата останнього перегляду.

С. С. С.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Handwritten signature]

[Handwritten mark]