

## **Склад**

*діюча речовина:* торасемід;

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:* таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою.

## **Фармакотерапевтична група**

Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики.

Код АТХ C03C A04.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

### Механізм дії

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

### Фармакодинамічний ефект

У людини діуретичний ефект препарату після внутрішньовенного введення та перорального прийому розвивається досить швидко, досягаючи максимуму протягом першої години і 2–3 годин відповідно, зберігаючись до 12 годин.

У здорових добровольців відбувалось підвищення діурезу, пропорційне логарифму дози препарату в діапазоні доз від 5 мг до 100 мг (петльова активність діуретика).

Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби (наприклад, тіазидні діуретики, що діють у дистальних каналцях) 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 застосування. Максимум антигіпертензивної дії досягається не пізніше ніж через 12 тижнів. Торасемід зменшує артеріальний тиск за рахунок зниження 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 викликає зниження підвищеної скоротливості і/або сприйнятливості судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад до катехоламінів.

### *Фармакокінетика.*

#### Абсорбція та розподіл

Після перорального застосування торасемід швидко і майже повністю абсорбується; максимальна концентрація у сироватці крові ( $C_{\max}$ ) досягається через 1–2 години після прийому. Біодоступність становить приблизно 80–90 %; за умови повного всмоктування максимальне значення ефекту першого проходження становить 10–20 %. Дані двох досліджень демонструють, що їжа знижує швидкість (динамічну складову) всмоктування торасеміду (знижується  $C_{\max}$  та підвищується час досягнення максимальної концентрації ( $t_{\max}$ )), але не впливає на загальну абсорбцію. Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів  $M_1$ ,  $M_3$ , і  $M_5$  – 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Об'єм розподілу ( $V_z$ ) становить 16 л.

#### Біотрансформація

У 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 окиснення метильної групи фенольного кільця до карбонової кислоти. Метаболіт  $M_3$  утворюється у 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. Приблизно 80 % дози виводиться у вигляді незміненого торасеміду (24 %) та його метаболітів:  $M_1$  (12 %),  $M_3$  (3 %),

$M_5$  (41 %). Основний метаболіт,  $M_5$ , не виявляє діуретичного ефекту, приблизно 10 % фармакокінетичної дії припадає на активні метаболіти  $M_1$  і  $M_3$ , взяті разом.

При нирковій недостатності загальний кліренс і  $t_{1/2}$  торасеміду не змінюються, а  $t_{1/2}$   $M_3$  і  $M_5$  подовжується. Однак фармакодинамічний профіль залишається незмінним, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає.

Торасемід та його метаболіти практично не виводяться шляхом гемодіалізу або гемофільтрації. У пацієнтів 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, майже повністю дорівнює кількості, що виводиться у здорових добровольців, тому кумуляція торасеміду та його метаболітів мало ймовірна.

### Лінійність

Торасемід та його метаболіти характеризуються лінійною кінетикою, залежною від дози, тобто максимальна концентрація у сироватці крові та площа під фармакокінетичною кривою збільшуються пропорційно дозуванню.

### **Показання**

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

### **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючої речовини, до похідних сульфонілсечовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Ниркова недостатність з анурією.
- Печінкова кома або прекома.
- Артеріальна гіпотензія.
- Аритмія.
- Гіповолемія.
- Гіпонатріємія. Гіпокаліємія.
- Значне порушення сечовипускання (наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози).
- Період годування груддю.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

#### *Нерекомендовані комбінації*

Торасемід, особливо у великих дозах, може призвести до підсилення таких побічних реакцій:

Ототоксичні та нефротоксичні ефекти аміноглікозидних антибіотиків (наприклад, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину), цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичні ефекти цефалоспоринів.

При одночасному застосуванні торасеміду та препаратів літію може підвищуватися концентрація літію в крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних дій літію.

#### *Комбінації препаратів, що потребують обережності*

Торасемід посилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). При застосуванні інгібіторів АПФ одночасно або відразу після лікування торасемідом можливе надмірне зниження артеріального тиску. При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретика, може призвести до підвищення або посилення побічних реакцій обох препаратів.

Торасемід може знижувати ефективність протидіабетичних засобів.

Пробенецид та нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть послаблювати діуретичну та гіпотензивну дію торасеміду.

При терапії саліцилатами у високих дозах торасемід може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Торасемід підсилює дію теофіліну та курареподібних міорелаксантів.

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 щодо застосування**

Торасемід не слід призначати в таких випадках:

- подагра;

- аритмії серця (наприклад, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступенів);
- патологічні зміни кислотно-лужного балансу;
- супутня терапія зі застосуванням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринів;
- патологічні зміни картини крові (наприклад, тромбоцитопенія або анемія у пацієнтів без ниркової недостатності);
- ниркова недостатність, спричинена нефротоксичними речовинами;
- діти і підлітки (віком до 18 років).

У зв'язку з можливим підвищенням концентрації глюкози в крові у пацієнтів з латентним або явним цукровим діабетом необхідна ретельна перевірка метаболізму вуглеводів. Особливо на початку лікування та у пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів втрати електролітів та згущення крові. При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію, у сироватці крові. Також необхідно регулярно контролювати рівень глюкози, сечової кислоти, сечовини, креатиніну та ліпідів у крові, а також картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

#### *Наслідки неналежного застосування в цілях допінгу*

При лікуванні торасемідом можливі позитивні результати при проведенні допінг-тестів.

Неможливо спрогнозувати вплив лікарського засобу Діорен на стан здоров'я, якщо його застосовують неправильно, тобто з метою допінгу, у цьому випадку не можна виключити можливу шкоду для здоров'я.

#### *Допоміжні речовини*

Препарат Діорен містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози препарат не призначати. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Достовірні дані щодо впливу торасеміду на вагітних жінок відсутні або обмежені.

Наявна інформація щодо репродуктивної токсичності торасеміду, отримана в експериментах на тваринах. Крім того, у дослідженнях на тваринах було

доведено, що торасемід проникав через плацентарний бар'єр. Препарат Діорен не рекомендовано приймати під час вагітності, а також жінкам, здатним до народження дітей, якщо ці жінки 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'єру і спричиняти токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовувати для лікування вагітних зі серцевою або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг за електролітами та гематокритом, а також за розвитком плода.

*Період годування груддю.* Дотепер не встановлено, чи проникає торасемід або його метаболіти у грудне молоко людей або тварин. Не можна виключити ризик застосування препарату у новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду у період лактації протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення прийому препарату Діорен потрібно 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 змінювати швидкість реакції настільки, що у пацієнта знижується здатність керувати автотранспортом, виконувати роботу з іншими механізмами чи виконувати роботу без підстраховки.

Такі зміни найбільш імовірні на початку лікування, при збільшенні дози або при заміні препарату, а також при застосуванні додаткових препаратів чи при вживанні алкоголю.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дозування

Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю

*Дорослі.* Лікування розпочинати зі застосування дози 5 мг торасеміду на добу, що дорівнює ½ таблетки препарату Діорен, таблетки по 10 мг. Зазвичай ця доза вважається підтримуючою.

Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то призначають добову дозу 10 мг торасеміду, яку слід призначати щоденно. В подальшому добова доза торасеміду становить 10 мг.

При недостатній ефективності добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду, залежно від тяжкості стану хворого.

*Таблетку можна розділити на дві рівні частини таким чином:*

тримаючи таблетку вказівними і великими пальцями обох рук рискою для поділу вгору і натискаючи великими пальцями вниз вздовж риси, розламати її.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

Спеціального підбору дози не вимагається. Однак дослідження щодо порівняння дії препарату у молодих пацієнтів і в пацієнтів літнього віку не проводились.

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Торасемід протипоказаний пацієнтам у стані печінкової коми або прекоми (див. розділ «Протипоказання»). Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам із печінковою недостатністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

### Спосіб застосування

Таблетки слід приймати вранці, запиваючи невеликою кількістю рідини. Біологічна доступність торасеміду не залежить від вживання їжі.

Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання. Торасемід зазвичай застосовують впродовж тривалого часу або до зменшення вираженості набряків.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність препарату Діорен у дітей і підлітків 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 картина інтоксикації невідома. У разі передозування може спостерігатися форсований діурез із ризиком надмірної втрати рідини та електролітів. Можливі сонливість, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність та порушення з боку травного тракту.

## *Лікування при інтоксикації*

Специфічний антидот невідомий. Вираженість симптомів інтоксикації зазвичай зменшується при зниженні дози або відміні препарату і при супутньому відновленні водно-електролітного балансу (слід проводити контроль).

Торасемід не виводиться з крові за допомогою гемодіалізу.

*Лікування у випадку гіповолемії:* заміщення об'єму рідини.

*Лікування у випадку гіпокаліємії:* призначення препаратів калію.

*Лікування серцево-судинної недостатності:* протишокове положення пацієнта та, у разі необхідності, призначення симптоматичної терапії.

## *Анафілактичний шок (негайні заходи)*

При появі перших ознак шоку (наприклад, шкірні реакції у вигляді кропив'янки або почервоніння шкіри, збудженого стану пацієнта, головного болю, нападів пітливості, нудоти, ціанозу) слід:

- забезпечити венозний доступ;
- крім інших екстрених стандартних заходів, покласти пацієнта на спину з припіднятими ногами, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень;
- у разі необхідності застосувати засоби інтенсивної терапії (включаючи введення епінефрину, розчинів, що заміщують об'єм рідини, глюкокортикоїдних гормонів).

## **Побічні ефекти**

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані зі застосуванням препарату Діорен.

Частоту визначали таким чином:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );

рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10000$ );

частота невідома (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

### *З боку системи крові та кровотворної системи*

Дуже рідко: згущення крові, зниження числа тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку імунної системи*

Дуже рідко: алергічні реакції.

### *Метаболічні розлади та порушення трофіки*

Часто: посилення метаболічного алкалозу; гіперглікемія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діареї, після надмірного застосування послаблювальних засобів, а також у хворих із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування та тривалості лікування можуть розвиватися порушення водного та електролітного балансу, наприклад гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування).

Нечасто: парестезії.

Дуже рідко: синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості.

### *З боку органів зору*

Дуже рідко: розлади зору.

### *З боку органів слуху та рівноваги*

Дуже рідко: дзвін у вухах, втрата слуху.

### *З боку серця*

Дуже рідко: ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

### *З боку судинної системи*

Дуже рідко: тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу та серцевої діяльності.

### *З боку травної системи*

Часто: розлади травлення (наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запор), особливо на початку лікування.

Нечасто: ксеростомія.

Дуже рідко: панкреатит.

### *З боку гепатобіліарної системи*

Часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) у крові.

### *З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини*

Дуже рідко: алергічні шкірні реакції (наприклад, свербіж, екзантема), реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції.

### *З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

Часто: спазми м'язів (особливо на початку лікування).

### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: у хворих із розладами сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура.

### *Загальні прояви*

Часто: втомлюваність, слабкість (особливо на початку лікування).

### *Дані лабораторних досліджень*

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

Нечасто: 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 відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані 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 блістери в пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».