

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торасемид

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Торасемид

Международное непатентованное или группировочное наименование: Торасемид

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Для дозировки 5 мг:

Действующее вещество: торасемид – 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 44,0 мг, лактозы моногидрат – 26,4 мг, повидон – 1,6 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (натрия крахмал гликолят) – 2,4 мг, магния стеарат – 0,6 мг.

Для дозировки 10 мг:

Действующее вещество: торасемид – 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 88,0 мг, лактозы моногидрат – 52,8 мг, повидон – 3,2 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (натрия крахмал гликолят) – 4,8 мг, магния стеарат – 1,2 мг.

Описание: Таблетки круглые белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: диуретики; «петлевые» диуретики; сульфонамиды.

Код АТХ: C03CA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Торасемид является «петлевым» диуретиком. Однако при низких дозах его фармакодинамический профиль приобретает свойства тиазидного класса диуретиков касательно уровня и продолжительности диуреза. В более высоких дозах торасемид вызывает быстрый дозозависимый диурез. Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием торасемида с котранспортером ионов натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящего отдела петли Генле. В результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление

внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Блокирует альдостероновые рецепторы в миокарде, уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно.

Максимальный диуретический эффект развивается через 2-3 ч после приема препарата внутрь. Назначение здоровым субъектам доз от 5 до 100 мг приводило к логарифмически пропорциональному увеличению диуретической активности.

Торасемид можно применять в течение длительного времени.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация (C_{max}) торасемида в плазме достигается через 1-2 ч после приема препарата внутрь после еды. Биодоступность составляет 80-90% с незначительными индивидуальными вариациями.

Распределение

Связывание с белками плазмы – более 99%. Метаболиты М1, М3 и М5 связываются соответственно на 86%, 95% и 97%. Объем распределения (V_d) составляет 16 л. У пациентов с циррозом печени V_d увеличивается вдвое.

Биотрансформация

Торасемид метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома Р450. В результате последовательных реакций окисления, гидроксирования или кольцевого гидроксирования образуются 3 метаболита – М1, М3 и М5. Гидроксил метаболиты обладают диуретической активностью. Метаболиты М1 и М3 добавляют 10% фармакологической активности, тогда как М5 неактивен.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) торасемида и его метаболитов составляет 3-4 ч у здоровых субъектов. При наличии почечной недостаточности период полувыведения торасемида не изменяется, но период полувыведения метаболитов М3 и М5 удлиняется. Общий клиренс составляет 40 мл/мин, почечный клиренс - 10 мл/мин.

В среднем около 83% от принятой дозы выводится почками: в неизмененном виде (24%) и в виде преимущественно неактивных метаболитов (М1 – 12%, М3 – 3%, М5 – 41%).

У пациентов с нарушениями в печени было получено повышение плазменных концентраций торасемида, возможно из-за снижения печеночного метаболизма. У пациентов с сердечной или печеночной недостаточностью период полувыведения торасемида и метаболита М5 немного повышался, но кумуляция маловероятна.

Характеристики отдельных групп пациентов

Печеночная недостаточность

Препарат противопоказан при печеночной коме и прекоматозном состоянии. При печеночной недостаточности концентрация торасемида в плазме крови повышается вследствие снижения метаболизма препарата в печени.

У пациентов с сердечной или печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ торасемида и метаболита М5 незначительно увеличен, кумуляция препарата маловероятна.

У пациентов с циррозом печени V_d , $T_{1/2}$ и почечный клиренс повышены, но общий клиренс остается неизменным.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации снижен печеночный и почечный клиренс препарата. У таких пациентов общий клиренс торасемида на 50% меньше, чем у здоровых добровольцев, а $T_{1/2}$ и общая биодоступность соответственно выше.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью, почечный клиренс торасемида заметно снижен, но это не отражается на общем клиренсе. Диуретический эффект при почечной недостаточности может быть достигнут путем применения в высоких дозах. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ торасемида не изменяется, $T_{1/2}$ метаболитов М3 и М5 увеличивается. Торасемид и его метаболиты незначительно выводятся с помощью гемодиализа и гемофильтрации.

Препарат противопоказан при почечной недостаточности с нарастающей азотемией.

Дети

Противопоказание: возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста специального подбора дозы не требуется.

Фармакокинетический профиль торасемида у пациентов пожилого возраста сходен с таковым у молодых пациентов, за тем исключением, что имеет место снижение почечного клиренса препарата из-за характерного возрастного нарушения функции почек у пожилых пациентов. Общий клиренс и $T_{1/2}$ при этом не меняются.

Зависимость от пола и расовой принадлежности

Влияние этнической и расовой принадлежности на фармакокинетику торасемида не изучалось.

Показания к применению

- отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких;
- артериальная гипертензия.

Противопоказания

- гиперчувствительность к торасемиду или к любому другому компоненту препарата;
- гиперчувствительность на сульфонамиды (сульфаниламидные противомикробные средства или препараты сульфонилмочевины);
- почечная недостаточность с анурией;
- печеночная кома и прекома;
- рефрактерная гипокалиемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее) или дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- гликозидная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- синоатриальная и атриовентрикулярная блокада II – III степени;
- аритмия;
- декомпенсированный аортальный и митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- повышение центрального венозного давления (более 10 мм рт.ст.);
- гиперурикемия;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- одновременное применение аминогликозидов и цефалоспоринов.

Поскольку в состав препарата входит лактоза, не рекомендуется применять препарат у пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, при дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

С осторожностью следует назначать при артериальной гипотензии, стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий, гипопроteinемии, предрасположенности к гиперурикемии, нарушении оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз), желудочковой аритмии в анамнезе, остром инфаркте миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока),

при диарее, панкреатите, сахарном диабете (снижение толерантности к глюкозе), нарушении функции печени и/или почек, гепаторенальном синдроме, подагре, анемии, гипокалиемии, гипонатриемии.

Одновременное применение сердечных гликозидов, аминогликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Контролируемых исследований по применению торасемида у беременных не проводилось, препарат не рекомендуется применять во время беременности.

Торасемид не обладает тератогенным эффектом и фетотоксичностью, проникает через плацентарный барьер, вызывая нарушения водно-электролитного обмена и тромбоцитопению у плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли торасемид с грудным молоком. При необходимости применения препарата торасемид в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки после еды, запивая небольшим количеством воды.

При необходимости принять половину таблетки необходимо воспользоваться специальным делителем таблеток.

Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек

Терапевтическая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20-40 мг 1 раз в сутки. Максимальная разовая доза – 40 мг, ее превышать не рекомендуется (отсутствует опыт применения). Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 2,5 мг (1/2 таблетки с дозировкой 5 мг) 1 раз в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 5 - 10 мг 1 раз в сутки. Если доза 10 мг не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 10%); часто (более 1% и менее 10%); нечасто (более 0,1% и менее 1%); редко (более 0,01% и менее 0,1%); очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена при помощи доступных данных).

Со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна – тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания

Нечасто – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия;

Частота неизвестна – снижение толерантности к глюкозе (возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета).

Со стороны нервной системы

Часто – головокружение, головная боль, сонливость;

Нечасто – судороги мышц нижних конечностей;

Частота неизвестна – спутанность сознания, обморок, парестезии в конечностях (ощущение онемения, «ползания мурашек» и покалывания).

Со стороны органа зрения

Частота неизвестна – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частота неизвестна – нарушение слуха, звон в ушах и потеря слуха (носит, как правило, обратимый характер) обычно у пациентов с почечной недостаточностью или гипопротеинемией (нефротический синдром).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто – экстрасистолия, тахикардия, аритмия, усиленное сердцебиение, покраснение лица;

Частота неизвестна – чрезмерная артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, коллапс, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия, гиповолемия.

Со стороны дыхательной системы

Нечасто – носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы

Часто – диарея;

Нечасто – боль в животе, метеоризм;

Частота неизвестна – сухость во рту, тошнота, рвота, потеря аппетита, панкреатит, диспепсические расстройства, внутрипеченочный холестаз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто – увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия;

Нечасто – учащенные позывы к мочеиспусканию;

Частота неизвестна – олигурия, задержка мочи (например, у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей), интерстициальный нефрит, гематурия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Со стороны половых органов

Частота неизвестна – нарушение потенции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто – астения (истощение), жажда, слабость, повышенная утомляемость, гиперактивность, нервозность.

Лабораторные показатели

Нечасто – увеличение числа тромбоцитов;

Частота неизвестна – гипергликемия, гиперурикемия, снижение числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, небольшое повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности некоторых печеночных ферментов (например, гамма-глутамилтрансферазы).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна – кожный зуд, сыпь, крапивница, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, пурпура, васкулит, фотосенсибилизация.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Частота неизвестна – мышечная слабость.

Со стороны водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса

Частота не известна - гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз. Симптомами, указывающими на развитие нарушений электролитного и кислотно-щелочного состояния, могут быть головная боль, спутанность сознания, судороги, тетания, мышечная слабость, нарушения ритма сердца и диспепсические расстройства; гиповолемия и дегидратация (чаще у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к гемоконцентрации с тенденцией к развитию тромбоза.

Сообщение о побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

+7 (800) 550-99-03

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Передозировка

Симптомы: чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением артериального давления, сонливостью, спутанностью сознания, коллапсом; возможны желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: специфического антидота нет. Следует вызвать рвоту, провести промывание желудка, назначить активированный уголь. Лечение симптоматическое, снижение дозы или отмена препарата и одновременно восполнение ОЦК и показателей водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного баланса под контролем сывороточных концентраций электролитов, гематокрита. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Торасемид повышает концентрацию и риск развития нефро- и ототоксического действия цефалоспоринов, аминогликозидов, хлорамфеникола, этакриновой кислоты, антибиотиков, салицилатов, препаратов платины (например, цисплатина), амфотерицина В (вследствие конкурентного выведения почками).

Торасемид повышает эффективность диазоксида и теофиллина, снижает эффективность гипогликемических средств, аллопуринола.

Прессорные амины и торасемид взаимно снижают эффективность друг друга.

Биодоступность и, как следствие, эффективность торасемида может быть снижена при совместной терапии с колестирамином.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию торасемида в сыворотке крови.

При одновременном применении минерало- и глюкокортикостероидов, амфотерицина В повышается риск развития гипокалиемии, с сердечными гликозидами - возрастает риск развития гликозидной интоксикации вследствие гипокалиемии (для высоко- и низкополярных сердечных гликозидов) и удлинения T1/2 (для низкополярных сердечных гликозидов).

Торасемид снижает почечный клиренс препаратов лития и повышает вероятность развития интоксикации.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), сукральфат снижают диуретический эффект вследствие ингибирования синтеза простагландина, нарушения активности ренина в плазме крови и выведения альдостерона.

Торасемид усиливает действие гипотензивных средств, нервно-мышечную блокаду деполяризующих миорелаксантов (суксаметоний) и ослабляет действие недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин).

При одновременном приеме салицилатов в высоких дозах на фоне терапии торасемидом увеличивается риск проявления их токсичности (вследствие конкурентного выведения почками).

Последовательное или одновременное применение торасемида с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II может привести к сильному снижению артериального давления. Этого можно избежать, снизив дозу торасемида или временно отменив его.

При одновременном применении с пробенецидом или метотрексатом возможно уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). С другой стороны, торасемид может приводить к снижению почечной элиминации этих лекарственных средств.

Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP2C9 (например, амиодарон, флуконазол) может приводить к повышению концентрации торасемида в крови. Совместное применение с индукторами CYP2C9 (например, рифампицин) может приводить к понижению концентрации торасемида в крови. Необходимо контролировать артериальное давление и диуретический эффект при совместном применении торасемида с такими лекарственными препаратами, а также при необходимости изменять дозу торасемида.

Из-за влияния торасемида на метаболизм через цитохром CYP2C9, он может влиять на эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов, метаболизирующихся через CYP2C9, таких как цефексим, или на лекарственные препараты с узким терапевтическим действием, например, варфарин или фенитоин. В таких случаях необходимо следить за пациентами и при необходимости изменять дозу.

При одновременном применении циклоспорина и торасемида увеличивается риск развития подагрического артрита вследствие того, что циклоспорин может вызвать нарушение экскреции уратов почками, а торасемид – гиперурикемию.

Сообщалось, что у пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих торасемид внутрь, при введении рентгеноконтрастных средств нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили внутривенную гидратацию.

Особые указания

Применять строго по назначению врача.

Диуретический эффект сохраняется до 18 ч, это облегчает переносимость терапии из-за отсутствия очень частого мочеиспускания в первые часы после приема препарата внутрь, ограничивающего активность пациентов.

Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату торасемид.

Пациентам, получающим высокие дозы препарата торасемид в течение длительного периода, во избежание развития гипонатриемии, метаболического алкалоза и гипокалиемии, рекомендуется диета с достаточным содержанием поваренной соли и применение препаратов калия.

Риск гипокалиемии наибольший у пациентов с циррозом печени, выраженным диурезом, при недостаточном потреблении электролитов с пищей, а также при одновременном лечении кортикостероидами или АКТГ (адренокортикотропный гормон).

Повышенный риск развития нарушений водно-электролитного баланса отмечается у больных с почечной недостаточностью. В ходе курсового лечения необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов в плазме крови (в т.ч. натрий, кальций, калий, магний), кислотно-основное состояние, остаточный азот, креатинин, мочевую кислоту, липиды и проводить при необходимости соответствующую коррекционную терапию (с большей кратностью у пациентов с частой рвотой и на фоне парентерально вводимых жидкостей).

При появлении или усилении азотемии и олигурии у пациентов с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями почек, рекомендуется приостановить лечение.

Подбор режима дозирования у пациентов с асцитом на фоне цирроза печени следует проводить в условиях стационара (нарушения водно-электролитного баланса могут повлечь развитие печеночной комы). Данной категории пациентов показан регулярный контроль электролитов плазмы крови.

Применение препарата торасемид может обуславливать обострение подагры.

У больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе требуется периодический контроль концентрации глюкозы в крови и моче.

У пациентов с гиперплазией предстательной железы, сужением мочеточников необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно принимающих сердечные гликозиды, вызванная диуретиками гипокалиемия может стать причиной развития аритмий.

У больных в бессознательном состоянии необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки по 5 мг и 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 или 100 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена низкого давления.

По 2 или 3, или 6 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «Березовский фармацевтический завод», Россия, 623704, Свердловская обл., г. Берёзовский, ул. Кольцевая, д. 13а, тел./факс: (343) 215-89-01; e-mail: info@uralbfz.ru.