

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу **Діутор®** **(Diutor)**

**Склад:**

діюча речовина: torasemide;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 5 мг торасеміду безводного;

допоміжні речовини: поліетиленгліколь 400, трометамол, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Діуретики. Високоактивні діуретики. Сульфаніламід, прості. Торасемід.

Код АТХ С03С А04.

**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 добровольців у діапазоні доз 5–100 мг спостерігалось пропорційне логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад дистально діючі 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.**

Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub>, та М<sub>5</sub> – 86 %, 95 % і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (V<sub>z</sub>) становить 16 л. В організмі людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів-М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub> та М<sub>5</sub>. Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub> та М<sub>5</sub> утворюються у результаті ступеневого окиснення приєднаної до фенільного кільця метильної групи до карбонової кислоти, метаболіт М<sub>3</sub> утворюється у результаті гідроксилювання кільця. У людини не вдалося виявити метаболіти М<sub>2</sub> та М<sub>4</sub>, що були знайдені в експериментах на тваринах.

Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація в сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці крові збільшуються пропорційно дозуванню. Кінцевий період напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) торасеміду і 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 із сечею з таким середнім відсотковим відношенням: торасемід – приблизно 24 %, метаболіт М<sub>1</sub> – приблизно 12 %, метаболіт М<sub>3</sub> – приблизно 3 %, метаболіт М<sub>5</sub> – приблизно 41 %. Основний метаболіт М<sub>5</sub> діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів М<sub>1</sub> і М<sub>3</sub>, узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакокінетичної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і t<sub>1/2</sub> торасеміду не змінюються, а t<sub>1/2</sub> М<sub>3</sub> і М<sub>5</sub> 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<sub>1/2</sub> торасеміду і метаболіту М<sub>5</sub> незначно подовжується, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості, що виводиться у здорових людей, тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається. Торасемід та його метаболіти майже не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Лікування набряків та/або виспотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад у випадку набряку легень внаслідок гострої серцевої недостатності.

**Противпоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до однієї з допоміжних речовин лікарського засобу;
- ниркова недостатність з анурією;
- печінкова кома або прекома;
- артеріальна гіпотензія;
- гіповолемія;
- гіпонатріємія;
- гіпокаліємія;
- гостре порушення сечовивипускання, 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 препаратами дігталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням торасеміду, може призвести до підвищення і посилення побічної дії обох препаратів. Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів. Пробенецид і нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть гальмувати діуретичну та антигіпертензивну дію торасеміду. При лікуванні саліцилатами у високих дозах торасемід може підвищувати їхню токсичну дію на центральну нервову систему. Торасемід, особливо у високих дозах, може підсилити ототоксичну і 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. Проносні засоби, а також мінерало- і глюкокортикоїди можуть підсилити втрату калію, зумовлену торасемідом. При одночасному застосуванні торасеміду і препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних ефектів літію. Торасемід може знижувати судинозувужувальну дію катехоламінів, наприклад епінефрину та норепінефрину. При одночасному застосуванні з холестераміном може знижуватися всмоктування торасеміду та відповідно його очікувана ефективність.

**Особливості застосування.**

Перед початком застосування препарату необхідно усунути існуючу гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіповолемію.

При тривалому застосуванні торасеміду рекомендується здійснювати регулярний контроль електrolітного балансу, зокрема калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів, які одночасно застосовують глікозиди наперстянки, 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-електrolітного 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 препарат слід призначати разом із 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 препарату не встановлено. При призначенні діуретиків необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електrolітного балансу, гіповолемії, екстрааренальної 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 із порушеннями водно-електrolітного балансу необхідно припинити застосування препарату та після усунення небажаних ефектів відновити терапію, починаючи з інших доз.

Внаслідок того, що при лікуванні торасемідом може спостерігатися збільшення вмісту глюкози в крові, у пацієнтів з латентним або явним цукровим діабетом необхідно проводити постійну ретельну перевірку метаболізму вуглеводів. Також потрібен регулярний контроль картини крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Особливо на початку лікування пацієнтам літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів втрати електrolітів та згущення крові.

У разі відсутності достатнього клінічного досвіду застосування не слід призначати торасемід при наявності нижченаведених захворювань і станів: подагра; аритмія, 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 хворих без ниркової недостатності; порушення функції нирок, спричинені нефротоксичними речовинами.

Застосування лікарського засобу Діутор® може бути причиною отримання позитивного результату при здійсненні тесту на допінг. Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров'я, якщо лікарський засіб Діутор® застосовано неправильно, тобто з метою допінгу, у цьому випадку не можна виключити можливість шкоди для здоров'я.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (20 мг)/дозу натрію, тобто майже вільний від 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. У зв'язку з вищенаведеним торасемід не рекомендовано застосовувати у період вагітності. Торасемід застосовується у період вагітності лише за життєвими показаннями та в мінімально можливій ефективній дозі. Діуретики неспридатні 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 застосовується для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг за електролітами та гематокритом, а також за розвитком плода.

#### **Період лактації.**

На даний час не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити ризик застосування препарату у новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду у 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 вплинути на реакцію пацієнта до такого ступеня, що це спричинить значний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами чи виконувати роботу без підстраховки. Це значною мірою стосується таких випадків як початок лікування, збільшення дози препарату, заміна лікарського засобу або застосування супутньої терапії. Тому під час застосування торасеміду треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### **Дорослі.**

Лікування розпочати із застосування разової дози 2 мл лікарського засобу Діуртор®, що еквівалентно 10 мг торасеміду на добу. Якщо ефект недостатній, то разову дозу можна збільшити до 4 мл лікарського засобу Діуртор®, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Якщо ефект і в цьому випадку буде недостатній, можна застосувати короткочасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введеним добовою дозою 8 мл лікарського засобу Діуртор®, що еквівалентно 40 мг торасеміду.

##### **Гострий набряк легень.**

Лікування треба починати із внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Діуртор®, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом у 30 хвилин. Забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл лікарського засобу Діуртор®, 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 понад 7 діб.

##### **Пацієнти з печінковою недостатністю.**

Лікування цієї категорії пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в 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.**

Безпека та ефективність препарату у дітей та підлітків віком до 18 років не вивчалися. Застосовувати торасемід дітям та підліткам віком до 18 років не слід через відсутність достатнього клінічного досвіду.

#### **Передозування.**

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез, у тому числі ризик надмірної втрати води та електrolітів, сонливість, аментивний синдром (одна із форм порушення свідомості), симптоматичну артеріальну гіпотензію, серцево-судинну недостатність і розлади з боку травної системи.

##### **Лікування передозування.**

Специфічний антидот невідомий. Симптоми інтоксикації зникають зазвичай при зменшенні дозування та відміні лікарського засобу та при відповідному заміненні рідини та електrolітів (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:** положення лежачи пацієнта та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

**Анафілактичний шок (негайні заходи).** При першій появі шкірних реакцій (таких як, наприклад, кропив'янка або почервоніння шкіри), збудженого стану хворого, головного болю, підвищеної 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.**

Побічні реакції наведені за класами систем органів відповідно до MedDRA з наступною частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $1/100, < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), рідко ( $\geq 10000, < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 10000$ ), частота невідома (неможливо визначити з наявних даних).

**Метаболізм/електrolіти:** 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-електrolітного 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 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 нирок та сечовидільної системи:** рідко – підвищення концентрації креатиніну і сечовини у крові, потяг до сечовиділення. Коли відбувається значна втрата води та електrolітів, 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, із гіпертрофією простати) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки і надмірного розтягування сечового міхура.

**З боку гепатобілярної системи:** часто – підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтранспептидази) у крові.

**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 підвищеної чутливості (анафілактичний шок).

**З боку системи крові та лімфатичної системи:** дуже рідко – зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів як результат гемоконцентрації.

**Загальні розлади та реакції у 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. Після першого відкриття ампули розчин слід використати негайно.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

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

#### **Упаковка.**

По 4 мл в ампулах, по 5 ампул (5×1) у касеті разом з інструкцією для медичного застосування у пацієнта з картону.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробники.**

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків» (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, не включаючи випуск серії).

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, включаючи випуск серії).

#### **Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.**

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36 (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків»).

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33

(ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»).

#### **Заявник.**

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

#### **Місцезнаходження заявника.**

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном +38 (050) 309-83-54 (цілодобово).

**Дата останнього перегляду.** 17.01.2020 р.