

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДІОРЕН**  
**(DIOREN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* торасемід;

1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду 20 мг;

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

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики.

Код АТХ С03С А04.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

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

Фармакодинамічні ефекти

У людини діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму протягом першої години або через 2–3 години після внутрішньовенного та перорального застосування відповідно і залишається постійним впродовж майже 12 годин. У здорових добровольців у діапазоні доз 5–100 мг спостерігалось пропорційне до логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретику). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад, дистально діючі діуретики тіазидового ряду вже не чинили 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.*

Всмоктування і розподіл

Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub>, і М<sub>5</sub> – 86 %, 95 %, і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (V<sub>z</sub>) становить 16 л.

Біотрансформація

В організмі людини торасемід метаболізується із 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 окислення приєднаної до фенільного кільця метильної групи до карбонової кислоти, метаболіт М<sub>3</sub> утворюється у результаті гідроксилування кільця. У



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



людини не вдалося виявити метаболіти  $M_2$  та  $M_4$ , що були знайдені в експериментах на тваринах.

#### Виведення

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 добровольців приблизно 80 % від введеної дози виводиться у вигляді торасеміду і його метаболітів із сечею з таким середнім відсотковим відношенням: торасемід – приблизно 24 %, метаболіт  $M_1$  – приблизно 12 %, метаболіт  $M_3$  – приблизно 3 %, метаболіт  $M_5$  – приблизно 41 %. Основний метаболіт  $M_5$  діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів  $M_1$  і  $M_3$ , узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення  $M_3$  і  $M_5$  подовжується. Однак фармакодинамічні характеристики залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає. Торасемід та його метаболіти практично не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

У пацієнтів із порушенням функцій печінки або із серцевою недостатністю період напіввиведення торасеміду і метаболіту  $M_5$  незначно подовжується, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості речовини, що виводиться у здорових добровольців, тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається.

#### Лінійність

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 до дозування.

#### **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.

##### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до будь-якої 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.**

##### **Нерекомендовані комбінації**

Торасемід, особливо у високих дозах, може посилити ототоксичну і нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків, наприклад, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину та цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичну дію цефалоспоринів.

При одночасному застосуванні торасеміду і препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу та посилення побічних ефектів літію.

##### **Комбінації, що потребують особливої обережності**

Торасемід посилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, що може спричинити надмірне зниження артеріального тиску при їх одночасному застосуванні.

При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретиків, може призвести до посилення побічної дії обох лікарських засобів.

Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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 (ЦНС).

Торасемід може посилювати дію теофіліну, а також міорелаксуючу дію курареподібних лікарських засобів.

Проносні засоби, а також мінерало- і глюкокортикоїди можуть посилити втрату калію, зумовлену торасемідом.

Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів, наприклад, епінефрину та норепінефрину.

### **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 функцій нирок, спричинене нефротоксичними речовинами;
- дітям та підліткам віком до 18 років.

Оскільки при лікуванні торасемідом може спостерігатися підвищення концентрації глюкози в крові, пацієнтам з 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 втрати електролітів та згущення крові. При тривалому застосуванні торасеміду необхідний регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові. Крім цього, слід регулярно контролювати вміст глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Також потрібен регулярний контроль картини крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

### *Наслідки неправильного застосування як допінгу*

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 можливу шкоду для здоров'я.

### *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить у своєму складі менше 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 ампулі, тобто можна вважати, що цей лікарський засіб практично не містить натрію.

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

**Вагітність.** Достовірні дані стосовно впливу торасеміду на вагітних жінок відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. Торасемід не рекомендується застосовувати у період вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. У зв'язку з вищенаведеним торасемід можна застосовувати у період вагітності лише за життєвими показаннями та в мінімально можливій ефективній дозі. Діуретики неприйнятні 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 із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня електролітів та гематокриту, а також нагляд за розвитком плода.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Період годування груддю.* На даний час не встановлено, чи проникає торасемід або його метаболіти у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити ризик шкоди від застосування лікарського засобу новонародженим/немовлятам. Тому застосування торасеміду у період годування груддю протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення застосування торасеміду слід застосовувати з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі лікування препаратом для жінки.

*Фертильність.*

Дослідження впливу торасеміду на фертильність у людей не проводили. 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 негативно впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Насамперед це стосується початку лікування, періоду підвищення дози лікарського засобу, заміни лікарського засобу, призначення супутньої терапії та вживанні алкоголю. Тому під час застосування торасеміду слід бути особливо обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

*Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю.*

Лікування слід розпочинати із застосування одноразової дози 2 мл лікарського засобу Діорен на добу, що еквівалентно 10 мг торасеміду. Якщо ефект недостатній, то дозу лікарського засобу Діорен можна збільшити до 4 мл на добу у вигляді одноразової дози (еквівалентно 20 мг торасеміду). Якщо ефект і в цьому випадку буде недостатній, можна застосувати короткочасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введенням добової дози 8 мл лікарського засобу Діорен, що еквівалентно 40 мг торасеміду.

*Гострий набряк легень.*

Лікування треба розпочинати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Діорен, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від отриманого клінічного ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом 30 хвилин. Забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл лікарського засобу, що еквівалентно 100 мг торасеміду.

*Особливі групи пацієнтів*

*Пацієнти літнього віку.* Лікування цієї категорії пацієнтів не потребує спеціального підбору дози. Однак відповідних порівняльних досліджень дії препарату у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку не проводили.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Торасемід протипоказаний пацієнтам з печінковою комою або пре-комою (див. розділ «Протипоказання»). У пацієнтів з печінковою недостатністю лікування слід проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Спосіб застосування*

Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно повільно. Вводити лише чистий прозорий розчин. Забороняється вводити розчин внутрішньоартеріально! Лікарський засіб Діорен не можна застосовувати при наявності ознак розкладу розчину (наприклад, при наявності завислих часток у розчині) або у випадку пошкодження ампули. Одна ампула призначена для одноразового використання. Залишки розчину слід негайно утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства. Лікарський засіб Діорен не можна змішувати з іншими лікарськими засобами для проведення внутрішньовенних ін'єкцій та/або інфузій (див. розділ «Несумісність»). При тривалому застосуванні внутрішньовенне введення слід якомога швидше замінити на пероральне застосування, оскільки внутрішньовенне застосування торасеміду не рекомендується проводити понад 7 діб.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування розчину торасеміду для ін'єкцій дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені. У зв'язку з цим торасемід не слід застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років) (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Передозування.**

#### *Симптоми інтоксикації*

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити надмірний діурез з ризиком значної втрати води та електролітів, сонливість, синдром сплутаності свідомості, симптоматичну артеріальну гіпотензію, циркуляторний колапс 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 (потрібно 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 циркуляторного колапсу: перевести пацієнта у положення лежачи 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, пітливості, нудоти, ціанозу слід провести катетеризацію вени, пацієнта покласти у горизонтальне положення, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень. У разі необхідності в подальшому застосовувати також засоби інтенсивної терапії (наприклад, введення епінефрину, глюкокортикоїдів та заміщення об'єму циркулюючої крові).

### **Побічні реакції.**

Нижче наведені побічні реакції, що можуть спостерігатися при лікуванні лікарським засобом Діорен.

Для оцінки побічних реакцій була використана наступна частота їх проявів:

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 кровотворної системи.* Дуже рідко: гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритроцитопенія та/або лейкоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку імунної системи.* Дуже рідко: алергічні реакції. При внутрішньовенному застосуванні можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок), що потребують негайної медичної допомоги.


*Метаболічні розлади та порушення трофіки.* Часто: посилення метаболічного алкалозу, гіперглікемія, гіпокаліємія (при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діарейі, 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 (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: порушення зору.

*З боку органів слуху.* Дуже рідко: дзвін/шум у вухах, втрата/зниження слуху.

*З боку серця.* Дуже рідко: ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

 Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



*З боку судинної системи.* Дуже рідко: тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, порушення коронарного та центрального кровообігу.

*З боку шлунково-кишкового тракту.* Часто: шлунково-кишкові розлади, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запори (особливо на початку лікування). Нечасто: ксеростомія. Дуже рідко: панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи.* Часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтрансферази) у крові.

*З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини.* Дуже рідко: алергічні шкірні реакції (наприклад, свербіж, екзантема), реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.* Часто: спазми м'язів (особливо на початку лікування).

*З боку нирок та сечовивідних шляхів.* Нечасто: при порушенні сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може супроводжуватися затримкою сечі і розтягуванням сечового міхура.

*Загальні прояви та реакції у місці введення.* Часто: підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

*Дані лабораторних методів досліджень.* Часто: підвищення концентрації сечової кислоти та ліпідів (тригліцериди, холестерин) 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 має велике значення. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику при застосуванні лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці! 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 Діорен не можна змішувати з іншими лікарськими засобами для проведення внутрішньовенних ін'єкцій та/або інфузій.

**Упаковка.** По 4 мл в ампулі з нейтрального безбарвного скла. По 5 ампул у касеті, по одній касеті в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

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

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. 17.09.2020

*Михайло Гусак*  
*16.03.2020*

Зроблено з матеріалами  
реєстраційного дощу

*[Handwritten signature]*