

特苏敏

## 托拉塞米片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：托拉塞米片

商品名称：特苏敏

英文名称：Torasemide Tablets

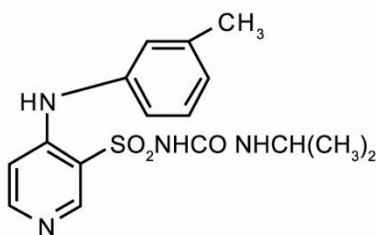
汉语拼音：Tuolasaimi Pian

### 【成份】

本品主要成份为托拉塞米。

化学名称为：1-[4-(3-甲基苯胺基)吡啶-3-基]磺酰基-3-异丙基脲

化学结构式：



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：348.43

### 【性状】

本品为白色或类白色片。

### 【适应症】

用于治疗与心力衰竭、肾脏疾病或肝脏疾病相关的水肿。

用于治疗高血压，本品可单独使用或者与其他抗高血压药物联合使用。

### 【规格】

(1) 5mg (2) 10mg (3) 20mg

### 【用法用量】

#### 治疗水肿

#### 心力衰竭相关水肿：

口服，起始剂量为每次 10mg，每日一次，根据病情需要可将剂量增至每次 20mg，每日一次。如果利尿反应不充分，则以大约加倍剂量的方式增加药量直至达到预期利尿反应。单次剂量超过 200mg 的研究尚未进行。每日最大剂量不超过 200mg。

#### 慢性肾功能衰竭相关的水肿：

口服，起始剂量为每次 20mg，每日一次。如果利尿反应不充分，则以大约双倍剂量的方式增加药量直至达到预期利尿反应。每日剂量超过 200mg 的研究尚未进行。

#### 肝硬化相关的水肿：

口服，一般初始剂量为 5mg 或 10mg，每日一次，与醛固酮拮抗剂或保钾利尿剂联合用药。可根据病情调整剂量。肝硬化患者单次剂量超过 40mg 的研究尚未进行。

#### **治疗高血压**

推荐初始剂量为每次 5mg，每日一次，如果在 4~6 周内未获得理想的降压作用，可增加剂量至每次 10mg，每日一次。如果 10mg 仍未获得足够的降压作用，则加用其他抗高血压药物。

#### **【不良反应】**

低血压和肾脏功能恶化、电解质和代谢异常、耳毒性的风险：详见注意事项。

#### **临床试验经验**

因为临床试验是在各种不同条件下实施的，所以，一种药物在临床试验中所观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物在临床试验中的发生率进行比较，并且可能未反映临床实践中观察到的发生率。

在批准前研究中，已在约 4000 例受试者中评价了托拉塞米的安全性：其中超过 800 例受试者接受托拉塞米至少 6 个月，超过 380 例受试者接受治疗超过 1 年。所有患者中，在美国主导的试验中有 564 例患者接受托拉塞米治疗，274 例患者接受安慰剂治疗。

在接受托拉塞米片治疗的美国患者中，3.5% 的患者因不良反应停止治疗，而接受安慰剂治疗的患者中，这一比例为 4.4%。

在美国安慰剂对照试验中，6.7% 患者出现过度排尿，安慰剂组有 2.2% 出现过度排尿。这些试验中使用的托拉塞米日剂量范围为 1.25mg 至 20mg，大多数患者服用 5mg 至 10mg；治疗持续时间范围为 1 至 52 天，中位数为 41 天。

在安慰剂对照高血压研究中，过度排尿与剂量相关：安慰剂组、托拉塞米每日 5mg 组、托拉塞米每日 10mg 组的发生率分别为 1%、4% 和 15%。在接受托拉塞米治疗的肾脏、心脏或肝脏衰竭患者中，过度排尿通常不报告为不良事件。

不良反应的发生与年龄、性别无关。

#### 实验室指标

##### **钾**

在美国进行的对照研究中，给予高血压患者托拉塞米每日 5mg 或 10mg，用药 6 周后，血清钾平均下降约 0.1mEq/L。在研究中任何时间，血清钾水平低于 3.5mEq/L 的患者百分比：托拉塞米组为 1.5%，安慰剂组为 3%。在随访 1 年的患者中，平均血清钾水平无进行性变化。在接受托拉塞米治疗剂量高于美国抗高血压试验中研究剂量的充血性心力衰竭、肝硬化或肾脏疾病患者中，观察到的低钾血症发生频率较高，且呈剂量相关性。

血尿素氮（BUN）、肌酐和尿酸

托拉塞米使这些实验室检查值出现剂量相关性小幅增加。每日接受 10mg 托拉塞米治疗 6 周的高血压患者中, 血尿素氮平均升高 1.8mg/dL(0.6mmol/L), 血清肌酐平均升高 0.05mg/dL(4mmol/L), 血清尿酸平均升高 1.2mg/dL (70mmol/L)。长期治疗几乎未发生进一步变化, 当停止治疗时, 所有变化均逆转。

#### 葡萄糖

接受每日 10mg 托拉塞米治疗的高血压患者在治疗 6 周后, 血清葡萄糖浓度平均升高 5.5mg/dL (0.3mmol/L), 随后 1 年中进一步升高 1.8mg/dL (0.1mmol/L)。在糖尿病患者的长期研究中, 平均空腹血糖值与基线相比无显著变化。

#### 血脂

在短期高血压研究中, 托拉塞米 20mg 导致总胆固醇和甘油三酯小幅升高。该变化随着长期治疗而逐渐消退。

#### 上市后应用经验

在托拉塞米批准后应用期间, 已发现以下不良反应。由于这些反应是由数量不确定的人群自愿报告的, 因此并不能可靠地估计发生率或者建立与药物暴露相关的因果关系。

胃肠道系统: 胰腺炎、腹痛

神经系统: 感觉异常、精神混乱、视觉受损、食欲下降

血液学: 白细胞减少、血小板减少症、贫血

肝胆系统: 肝转氨酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高

代谢: 硫胺素(维生素 B1) 缺乏症

皮肤/超敏反应: Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、光敏反应、瘙痒症

泌尿生殖系统: 急性尿潴留

#### 【禁忌】

已知对托拉塞米或聚维酮过敏的患者禁用。

无尿症患者禁用。

肝昏迷患者禁用。

#### 【注意事项】

##### 1、低血压和肾脏功能恶化

过度利尿可能导致潜在的症状性脱水、血容量减少、低血压及肾功能恶化, 包括急性肾功能衰竭, 特别是在缺盐患者或服用醛固酮肾素-血管紧张素醛固酮抑制剂的患者中。伴随使用肾毒性药物(如氨基糖苷类、铂类药物和非甾体抗炎药)也可能发生肾功能恶化。应定期监控血容量状态和肾脏功能。

##### 2、电解质和代谢异常

托拉塞米会引起潜在症状性低钾血症、低钠血症、低镁血症、低钙血症以及低氯血症碱毒症。用托拉塞米治疗可导致血糖水平升高, 可能发生高血糖无症状性高尿酸血症, 痛风较少发生。需定期监控血电解质和血糖水平。

### 3、耳毒性

使用袪利尿剂（包括托拉塞米）可引起耳鸣和耳聋（通常可逆）。超过推荐剂量、严重肾功能损害及低蛋白血症可能会增加耳毒性的风险。

### 4、肾损害患者

在非无尿性肾衰竭患者的单次给药研究中，高剂量托拉塞米（20mg 至 200mg）可引起水和钠排泄显著增加。在需要血液透析的重度非无尿性肾衰竭患者中，日剂量高达 200mg 托拉塞米长期治疗时尚未显示稳态体液潴留的改变。在一项急性肾功能衰竭研究中，当患者接受托拉塞米日总剂量为 520mg 至 1200mg 时，19% 患者出现癫痫发作。在该研究中有 96 例患者接受了治疗；托拉塞米治疗组 6/32 例患者发生癫痫发作，高剂量呋塞米治疗组有 6/32 例患者发生癫痫发作，安慰剂治疗组有 1/32 例患者发生癫痫发作。

### 5、肝损害患者

托拉塞米可引起体液和电解质平衡的突然改变，这可能会促发伴有肝硬化和肝腹水的肝病患者出现肝性昏迷。对于这些患者，最好在医院开始托拉塞米利尿治疗。

利尿剂治疗可引起或促发低血容量、低钾血症、代谢性碱中毒、低钠血症或氮质血症，从而导致新发肝性脑病或恶化。应考虑暂停或停止托拉塞米治疗【参见禁忌】。

为预防低钾血症和代谢性碱中毒，肝病患者在使用托拉塞米治疗时可同时使用醛固酮拮抗剂或保钾药物。

与醛固酮拮抗剂合用时，托拉塞米也可引起因肝硬化导致水肿或肝腹水患者的钠和液体排泄增加。相对于托拉塞米的尿排泄率，肝硬化患者的尿钠排泄率低于健康受试者（可能是因为醛固酮增多症和由此引起的钠潴留，这是门静脉高压和腹水的特征）。然而，由于托拉塞米在肝硬化患者中的肾清除率增加，这些因子趋于相互平衡，结果导致总体促尿钠排泄反应与在健康受试者中观察到的相似。尚未在适当且良好对照的试验中对肝脏疾病患者长期使用任何利尿剂进行研究。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 孕妇

#### 风险总结

目前尚无孕妇使用托拉塞米和重大出生缺陷或流产风险的数据。对妊娠大鼠和家兔（基于  $\text{mg}/\text{m}^2$ ）分别给予相当于 10 倍和 1.7 倍人体剂量（20mg/天）的托拉塞米，未见胎儿毒性和致畸性。但是，对妊娠大鼠和家兔分别给予相当于 50 倍和 6.8 倍人体剂量的托拉塞米，观察到体重下降、胎儿吸收增加和胎儿骨化延迟。

适用人群中的重大出生缺陷和流产的估计背景风险尚不明确。所有孕妇都有出生缺陷、流产或其他不良反应的背景风险。在美国一般人群中，临床确认怀孕人群的重大畸形和流产的估计背景风险分别是 2-4% 和 15-20%。

#### 研究资料

对大鼠给予高达 5mg/kg/天的托拉塞米（基于  $\text{mg}/\text{kg}$ ，该剂量为人体剂量 20mg/天的 15 倍；基于  $\text{mg}/\text{m}^2$ ，该动物剂量为人体剂量的 10 倍），或对家兔给予 1.6mg/kg/天的剂量（基于  $\text{mg}/\text{kg}$ ，该

剂量为人体剂量 20mg/kg/天的 5 倍；基于 mg/m<sup>2</sup>，该剂量为人体剂量的 1.7 倍），均未发现胎儿毒性或致畸性。对家兔和大鼠给予 4 倍（家兔）和 5 倍（大鼠）以上的剂量时，观察到胎儿和母体毒性（平均体重下降、胎儿吸收增加和胎儿骨化延迟）。

### 哺乳期妇女

#### 风险总结

尚无母乳中是否存在托拉塞米或托拉塞米对母乳喂养婴儿影响的相关资料。利尿剂可抑制泌乳。

### 【儿童用药】

儿童患者使用托拉塞米的安全性和有效性尚未确定。

现已发现，对早产儿给予其他袪利尿剂与肾钙质沉着/肾结石形成相关。无早产史且未满 4 岁的儿童在使用其他袪利尿剂长期治疗时也观察到肾钙质沉着症/肾结石。已有报道，在出生后前几周期间给予其他袪利尿剂时，可增加持续性动脉导管未闭症的风险。尚未研究托拉塞米在此类患者中的应用。

### 【老年用药】

在托拉塞米片进行的临床研究中，65 岁及以上的患者占总人数的 24%，75 岁及以上的患者占总人数的 4%。对比年轻患者与老年患者，有效性和安全性无特殊的年龄相关性差异。

### 【药物相互作用】

#### 1、非甾体类抗炎药：

由于托拉塞米和水杨酸盐可竞争肾小管分泌，合用托拉塞米时，接受高剂量水杨酸盐的患者可能会出现水杨酸盐毒性。

非甾体类抗炎药（NSAID）和托拉塞米合用与急性肾衰竭的发生有关。NSAID 可降低托拉塞米的抗高血压效应和利尿作用。

已证实，在限钠饮食条件下（50mEq/天）服用托拉塞米时，合用吲哚美辛可部分抑制托拉塞米的促尿钠排泄作用。但在钠摄入正常情况下（150mEq/天）未发现该抑制作用。

#### 2、细胞色素 P450 2C9 抑制剂和诱导剂

托拉塞米是 CYP2C9 的底物。合用 CYP2C9 抑制剂（如胺碘酮、氟康唑、咪康唑、氧雄龙）可使托拉塞米的清除率下降，升高托拉塞米的血浆浓度。合用 CYP2C9 诱导剂（如利福平）可使托拉塞米的清除率升高，降低托拉塞米的血药浓度。与 CYP2C9 抑制剂或诱导剂合用时，应监测利尿作用和血压。必要时调节托拉塞米的剂量。

由于抑制 CYP2C9 代谢，托拉塞米可能会影响对 CYP2C9 敏感性底物（如塞来昔布）或治疗窗窄的底物（如华法林或苯妥英）的有效性和安全性。应对患者进行监测，必要时进行调节剂量。

#### 3、考来烯胺

尚未在人体中对托拉塞米与考来烯胺合用进行研究。但是，在一项动物研究中，合用考来烯胺可使口服托拉塞米的吸收减少。如果托拉塞米必须与考来烯胺合用，应在考来烯胺给药前至少 1 小时或在给药后 4-6 小时服用托拉塞米。

#### 4、有机阴离子药物

与主要经肾小管分泌的有机阴离子药物（例如丙磺舒）合用时，可能会减少托拉塞米向近端小管的分泌，降低托拉塞米的利尿活性。在合并用药期间，应监测利尿作用和血压。

#### 5、锂

与其他利尿剂一样，托拉塞米可降低锂的肾清除率，从而导致锂中毒的高风险。在与托拉塞米合用时，应定期监测锂水平。

#### 6、耳毒性药物

袪利尿剂增加其他耳毒性药物（包括氨基糖苷类抗生素和依他尼酸）的耳毒性。据报道，托拉塞米和庆大霉素合用时耳毒性增加。如果可能，应避免托拉塞米与氨基糖苷类抗生素合用。

#### 7、肾素-血管紧张素抑制剂

托拉塞米与 ACE 抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂合用可增加低血压和肾损害的风险。

#### 8、放射性造影剂

托拉塞米可增加放射性造影剂相关的肾毒性风险。

#### 9、皮质类固醇和促肾上腺皮质激素

与托拉塞米合用可增加低钾血症的风险。

### 【药物过量】

给药过量的体征和症状预期包括放大的药理学效应：脱水、低血容量、低血压、低钠血症、低钾血症、低氯血症性碱中毒和血液浓缩。

给药过量的治疗应包括补液和补充电解质。

对托拉塞米及其代谢产物血清水平的实验室测定尚未广泛应用。尚无数据表明有哪些生理学操作（例如改变尿液 pH 值）能加速托拉塞米及其代谢物消除。托拉塞米不能被透析，因此血液透析不会加速消除。

### 【药理毒理】

#### 作用机理

动物微穿刺研究显示托拉塞米作用于亨利氏袢升支粗段，抑制  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  转运系统。临床药理研究证实了对人体中该处的作用，没有发现对肾单位的其他节段产生影响。因而利尿作用与药物在尿中排泄速率的关联程度高于在血液中的浓度。

托拉塞米增加了钠、氯和水在尿中的排泄量，但不会显著改变肾小球滤过率、肾血流量及酸碱平衡。

#### 药效学

口服给药途径出现利尿作用发生在 1 小时以内，最大疗效出现在第 1 或第 2 小时期间，利尿作用持续 6-8 小时。予以健康人群单次剂量，在 2.5mg-20mg 之间钠排泄的量效关系呈线性相关。单次剂量 10mg 以内钾的排泄量是可以忽略不计的，单次剂量达到 20mg 也仅轻度增加（5mEq-15mEq）。

#### 水肿

托拉塞米在用于心脏病患者的控制实验的研究中，患者每日服用 10mg 到 20mg 托拉塞米，与

接受安慰剂患者相比这些患者的体重显著下降及水肿显著减轻。

### 高血压

对照研究显示，予以原发性高血压患者托拉塞米 5mg-10mg 每天的剂量可使血压下降。进行 4-6 周治疗后降压作用接近最大疗效，其疗效可能持续增加至 12 周。仰卧位和直立位的收缩压和舒张压均降低。未出现明显的体位性低血压，且仅存在微小的血压降低的峰谷落差。

首次服用托拉塞米，每日尿钠排泄增加至少一周。长期服用则钠盐每日的亏损与摄入之间达到平衡。若突然停止服用托拉塞米，则血压在多日后恢复到治疗前的水平而无反跳。

托拉塞米常能与  $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂、ACE 抑制剂及钙通道阻滞剂联用。尚未发现药物不良相互作用，且无需要调整特殊剂量。

### 致癌、变异及生殖毒性

在大鼠和小鼠的整个生命周期中剂量分别高达 9mg/kg/天（大鼠）和 32mg/kg/天（小鼠），未发现总的肿瘤发生率升高。基于体重来看，以上剂量相当于人体 20mg 剂量的 27-96 倍；基于体表面积来看，该剂量相当于 5-8 倍。大鼠研究中，高剂量雌性组证实了肾小管损伤、间质性炎症，统计学上显著增加了肾腺瘤及肾癌的发生。该组的肿瘤发生率较历史对照组并没有高出很多。既往其他利尿剂（如：呋塞米和氢氯噻嗪）在高剂量动物实验中报道的慢性非瘤性肾损伤与本药相似。

托拉塞米及其人体主要代谢产物在体内和体外的各种检测中没有发现诱变作用。这些检测包括细菌（具有或不具有代谢活化的细菌）中的安氏突变试验、人类淋巴细胞中染色体畸变及姐妹染色单体交换检测、仓鼠和小鼠骨髓细胞中各种核异常检测以及小鼠和大鼠计划外 DNA 合成检测，等等。

托拉塞米高达 25mg/kg/天（体重上相当于人体 20mg 的 75 倍剂量；体表面积上相当于 13 倍剂量）对雄性和雌性大鼠没有引发不良反应。

### 【药代动力学】

吸收：托拉塞米的生物利用度约 80%，受试者间的变异不大，生物利用度的 90% 置信区间为 75%-89%。药物吸收后首过效应不明显，口服后 1 小时血药浓度达到峰值，在 2.5mg-200mg 剂量范围内，C<sub>max</sub>和 AUC 与服用剂量呈比例关系。服药同时进食可以使达峰时间延后 30min，但是 AUC 及利尿效果不受影响。

分布：在健康成人及轻、中度肾脏及心功能不全的患者中，托拉塞米的血浆分布容积为 12-15L。在肝功能不全的患者，血浆分布容积加倍。托拉塞米大量与血浆蛋白质结合（>99%）。

代谢：托拉塞米由细胞色素 CYP2C9 代谢以及小程度上由 CYP2C8 和 CYP2C18 代谢。人体内已发现三种主要代谢物。代谢物 M1 是托拉塞米甲基羟基化，代谢物 M3 是托拉塞米环羟基化，代谢物 M5 是 M1 氧化形成。人体内的主要代谢物是无生物活性的羧酸衍生物 M5。代谢物 M1 和 M3 具有药理活性，但是相较于托拉塞米他们的系统暴露量低很多。

排泄：在健康人中托拉塞米的血浆清除半衰期为 3.5 小时。托拉塞米主要通过肝脏代谢（约占总清除的 80%）及分泌到尿液排除（约占肾功能正常患者总清除量的 20%）。

由于托拉塞米大量与血浆蛋白质结合（>99%），只有极少量通过肾小球滤过进入管尿中。大部分托拉塞米在肾脏的清除通过药物的主动分泌从近曲小管进入管尿中。

口服单次剂量后，在尿液中的含量有：托拉塞米21%，代谢物M1 12%，代谢物M3 2%，代谢物M5 34%。

肾功能受损患者：肾病患者托拉塞米的肾清除率显著下降，但总清除率没有显著变化。只有少量药物进入管腔内作用位点，且任意剂量的利尿剂产生的利尿反应减弱。

肝功能受损患者：肝硬化患者的分布容积、半衰期及肾清除率均增加，但总清除率不变。

老年患者：老年受试者比年轻受试者的托拉塞米肾清除率低，这与伴随年龄增长普遍存在的肾功能下降现象有关。但是，总清除率和清除半衰期仍然不变。

心脏病患者：充血性心衰失代偿的患者肝、肾清除率均降低，可能是由于肝脏充血及肾血流量的降低所致。托拉塞米的总清除率约相当于健康成人的50%，血浆中半衰期及AUC相应增加。由于肾清除率的降低，药物进入管腔内作用位点的量更少，因此在任意剂量下充血性心衰患者较健康人尿钠排泄更少。

药物相互作用：

地高辛：托拉塞米与地高辛联合用药观察到托拉塞米的AUC增加了50%，但是没有必要调整剂量。托拉塞米不影响地高辛的药代动力学。

螺内酯：健康受试者联合螺内酯和托拉塞米用药，观察到螺内酯的肾清除率显著降低，相应螺内酯的AUC增加。但是托拉塞米的药代动力学类型和利尿活性不受螺内酯影响。

托拉塞米不影响蛋白质与格列苯脲或华法林的结合。

西咪替丁：西咪替丁不改变托拉塞米的药代动力学类型和利尿活性。

**【贮藏】** 遮光，密封保存。

**【包装】** 聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔。

(1) 5mg：14片/板×1板/盒，14片/板×2板/盒，15片/板×1板/盒，15片/板×2板/盒

(2) 10mg：6片/板×1板/盒，6片/板×2板/盒，7片/板×1板/盒，7片/板×2板/盒，12片/板×1板/盒，14片/板×1板/盒

(3) 20mg：6片/板×1板/盒，6片/板×2板/盒，7片/板×1板/盒

**【有效期】** 24个月

**【执行标准】** 国家药品监督管理局标准 YBH15632020

**【批准文号】**

5mg：国药准字 H20052495

10mg：国药准字 H20052493

20mg：国药准字 H20052494

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：南京正科医药股份有限公司

注册地址：南京经济技术开发区惠美路3号

**【生产企业】**

企业名称：南京正科医药股份有限公司



生产地址：南京经济技术开发区惠美路 3 号

邮政编码：210038

电话号码：025-85666120

传真号码：025-85666122

网 址：<http://www.zenkom.cn>