



YSP 妥速適®

注射液10毫克/毫升

Torsix®

Injection 10mg/mL

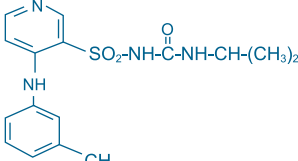


衛署藥製字第057831號

類別：限由醫師使用

1. 性狀

Torsix(Torsemide)為Pyridine-sulfonylurea類利尿劑，化學名稱為1-isopropyl-3-[(4-m-toluidino-3-pyridyl) sulfonyl] urea。Torsemide之構造式如下：



分子式：C₁₆H₂₀N₄O₃S

分子量：348.43

1.1. 有效成分及含量
每毫升中含：Torsemide10 mg

1.2. 賦形劑

Tromethamine、Polyethylene Glycol、Water For Injection。

1.3. 劑型

注射劑

1.4. 藥品外觀

無色透明液體

2. 適應症

治療鬱血性心臟衰竭，腎疾病、肝臟疾病及慢性腎衰竭所引發的水腫症狀，高血壓。
應盡快將給藥方式由注射授予轉為口服給予，限短期使用。
靜脈注射授予Torsix Injection適用於口服授予不可行者需要迅速產生療效的病人。

3. 用法及用量

3.1. 用法用量

- Torsemide建議使用劑量如下表所示：

治療病症	起始劑量	備 註
鬱血性心臟衰竭	每次10 mg，或20 mg，一天一次	1.當病人利尿效果不佳時，可將使用劑量加倍。 2.單劑量使用量最高不可超過200 mg。
慢性腎衰竭	每次20 mg，一天一次	1.當病人利尿效果不佳時，可將使用劑量加倍。 2.單劑量使用量最高不可超過200 mg。
肝硬化	每次5 mg或10 mg，一天一次	1.建議與Aldosterone antagonist或鉀保留利尿劑合併使用。 2.當病人利尿效果不佳時，可將使用劑量加倍。 3.單劑量使用量最高不可超過40 mg。
高血壓	每次5 mg，一天一次	應盡快將給藥方式轉為口服給予。

- 使用Torsemide注射液，以靜脈輸注方式使用時，需至少持續2分鐘以上。
- 本藥之相容性試驗(Compatability studies)如下表，應於混合後28小時內使用完畢並丟棄。

(Compatability) Type of infusion solution	Quantity of Torse mide
5% dextrose solution*	200 mg
0.9% sodium chloride solution*	200 mg
0.45% sodium chloride solution^	200 mg
5% dextrose solution^	50 mg
0.9% sodium chloride solution^	50 mg
0.45% sodium chloride solution^	50 mg

* 250 mL of infusion solution is tested;

^ 500 mL of infusion solution is tested

Testing intervals: 0, 4, 8, 24, 28 hours

3.2. 調製方式

無

4. 禁忌（依文獻刊載）

- 對Torsemide成分過敏者。
- 對Sulfonylurea成分過敏者。
- 無尿者病人。

5. 警語及注意事項（依文獻刊載）

5.1. 警語／注意事項

肝硬化及肝腹水：Torsemide需謹慎使用於肝硬化及肝腹水病人，因體內水份及電解質突然改變，有可能造成肝昏迷。最好在住院期間開始使用（其他利尿劑亦同）。為了預防低血鉀及代謝性鹼中毒，Torsemide可與aldosterone阻斷劑或保鉀利尿劑合併使用。
耳毒性：耳鳴及聽覺喪失（通常是可逆的）可能在快速靜脈注射其他亨利氏環利尿劑及Torsemide後出現；但研究人員現今仍無法確定之間是否有絕對的相關連性。動物試驗中，曾發現高血中濃度Torsemide會誘發耳毒性。

血液容積及電解質排空：當病人接受利尿劑治療時，須謹慎評估病人是否出現電解質不平衡、低容積血症(Hypovolemia)或腎前氮血症(Prerenal azotemia)。及合併一或二種以上之下述症狀：口乾口渴、虛弱、昏睡、嗜睡、肌肉疼痛或抽筋、肌肉疲累、低血壓、少尿、心悸過速、噁心及嘔吐。過度的利尿作用可能導致病人脫水、血液容積減少及老年人的血管栓塞。當病人體內出現水份及電解質不平衡、低容積血症或腎前氮血症，由以下之實驗室數據可測得，包括：高（低）血鈉、高（低）血氯、高（低）血鉀、酸鹼不平衡，及血中尿素氮(BUN)增加。當發生上述症狀時，建議將Torsemide停用，直到情況改善為止；在停用後，若要再重新使用Torsemide，建議以低劑量為起始之使用劑量。

在一項臨床試驗中，給予病人5 mg或10 mg/day Torsemide以降低血壓。在連續使用6週後，平均血清中鉀濃度降低約0.1 mEq/L。血清中鉀濃度降低至3.5 mEq/L之病人比率，兩組並無差異；Torsemide治療組佔1.5%，安慰劑組則佔3%。當病人連續使用1年後，研

究人員發現平均血清中鉀濃度並無太大改變。鬱血性心衰竭、肝硬化、腎疾病病人使用Torsemide治療，其使用劑量遠高於以Torsemide治療高血壓的使用劑量；相較之下，低血鉀發生比率與所服用的劑量成比例增加。（錠劑）

心血管疾病病人中，尤其是服用毛地黃配糖體的病人，因利尿劑引起低血鉀，常是造成心律不整的一大危險因子。當病人曾使用利尿劑、口服不適當的電解質、合併使用腎上腺皮質固醇或ACTH，都可能造成低血鉀，而嚴重影響到肝硬化的病人。當病人接受Torsemide治療，需定期監測血清中鉀濃度以及其他電解質是否有出現異常的情形。

5.4. 實驗室檢測

實驗數據：

- 鉀離子：見5.1. 警語／注意事項
- 鈣離子：健康受試者給予單一劑量Torsemide後尿液鈣排泄量增加，不過在4至6週高血壓試驗中發現血液中鈣量稍為增加。另外，在鬱血性心臟衰竭病人之長期試驗中發現平均1年血鈣下降0.10 mg/dL (0.02 mmol/L)。在426位病人平均使用期為11個月後，並無低血鈣之副作用報告。
- 鎂離子：在4至6週高血壓試驗中發現，經過幾次單劑量投與後，健康受試者的尿液排泄鎂量增加，而血液中鎂量只稍為增加。另外，在長期高血壓試驗中發現，平均一年血鎂增加0.03 mg/dL (0.01 mmol/L)。並且在426位病人平均使用期為11個月後，有一個低血鎂(1.3 mg/dL [0.53 mmol/L])的副作用案例發生。在一項為期4週，無鎂離子補充劑的試驗發現，給予5 mg Torsemide組及給予10 mg Torsemide組其血中鎂離子下降至1.7 mg/dL (0.7 mmol/L)的發生率各為6%及9%。針對鬱血性心臟衰竭病人所做之長期投與Torsemide試驗發現，平均一年之血鎂濃度上升0.2 mg/dL (0.08 mmol/L)，但這項資料已因許多病人都有服用鎂離子補充劑而無法評估。
- 血尿素氮(Blood Urea Nitrogen：BUN)、肌酸酐(Creatinine)及尿酸(Uric Acid)：顯示Torsemide引起劑量相關之小幅增加。在高血壓病人接受10 mg Torsemide共6週的試驗中，平均血尿素氮濃度增加1.8 mg/dL (0.6 mmol/L)，平均血肌酸酐增加0.05 mg/dL (4 mmol/L)，而平均血中尿酸增加1.2 mg/dL (70 mmol/L)。長期治療下則無更進一步之變化。停止治療時，所有變化皆能回復正常。曾有報告指出，接受Torsemide治療會發生痛風症狀，但比率與服用安慰劑之病人相似。
- 葡萄糖：在高血壓病人接受每日10 mg Torsemide後發現，經過6週的治療，血中葡萄糖濃度增加5.5 mg/dL (0.3 mmol/L)，繼續治療一年內又增加1.8 mg/dL (0.1 mmol/L)。長期治療糖尿病病人，其平均空腹葡萄糖數據和基礎數據相差不明顯。曾有高血糖的案例發生，但並不普遍。
- 血脂肪：在美國一項短期具對照組之高血壓試驗中發現，每日劑量分別為5 mg，10 mg及20 mg的Torsemide會使血中膽固醇濃度各別增加4，4及8 mg/dL (0.1至0.2 mmol/L)，並使血中三酸甘油脂的濃度各別增加16, 13及71 mg/dL (0.15至0.80 mmol/L)，但1年後發現基本的血脂肪數據則無顯著的改變。

5.5. 其他注意事項

- 各別給予大鼠與小鼠以高達9 mg/kg/day及32 mg/kg/day劑量後發現，終其一生並未發現腫瘤形成，若以體重換算，相當於人類劑量20 mg之27至96倍，若以體表面積換算則為5至8倍。在大鼠之試驗中發現，給予高劑量之雌鼠其腎小管受損害，間質細胞發炎和統計上明顯增加腎臟腺瘤及腫瘤等發生率，然而在組織學上腫瘤發生率並不遠高於對照組。類似的慢性非增生性腎臟損害的報告也曾見於如furosemide及hydrochlorothiazide等其他利尿劑以高劑量所做之動物試驗。
- 於各種體內、體外之試驗並未發現Torsemide及其人體代謝物具致突變之活性。這些試驗包括以具有代謝活性及不具代謝活性之細菌進行Ames試驗，以人類淋巴瘤球測試其染色體缺失及姊妹染色體互換，以大鼠及鼠科的骨髓細胞測試各種細胞核異常現象，以小鼠及大鼠和其他動物測試其未定序DNA合成等。
- 當劑量提昇至25 mg/kg/day（以體重換算，相當於人類20 mg劑量之75倍；以體表面積換算則為13倍），Torsemide不對雄性或雌性大鼠生殖力造成負面影響。
- 其他：在一項長期針對高血壓病人所作的試驗中發現，Torsemide造成血紅素(Hemoglobin)、血液容積比(Hematocrit)及紅血球計數(Erythrocyte count)小幅度降低，但對於白血球計數(WBC count)，血小板計數及血中鹼性磷酸分解酶則有小幅度增加情形。除了從血中鹼性磷酸分解酶以外之任何肝酵素測試均無發現任何之改變。

6. 特殊族群注意事項（依文獻刊載）

6.1. 懷孕

懷孕等級：B

- 給予大鼠高達5 mg/kg/day Torsemide（以體重為基準，為人類20 mg/day劑量的15倍，以體表面積為基準，則為10倍）並無胚胎毒性或致畸胎等作用；另外，給予兔子1.6 mg/kg/day（以體重為基準，為人類20 mg/day劑量的5倍，以體表面積為基準，則為1.7倍）亦無胚胎毒性或致畸胎等作用。
- 在給予5倍大鼠，4倍兔子劑量時發現，Torsemide具胎兒及母體之毒性（包括平均體重下降，胎兒吸收率增加，胎兒骨骼鈣化速度延緩），於人類則尚未有適當及良好控制之研究報告。而動物生殖研究之結果常常無法預測人類的反應，因此該藥若實際需要仍可於懷孕時使用。

6.2. 哺乳

Torsemide是否分泌至人類乳汁中尚未確立，由於許多藥物可能分泌至乳汁中，故授乳婦需謹慎使用。

6.4. 小兒

- 安全性及有效性尚未確立。
- 其他亨利氏環利尿劑給予因動脈導管閉鎖不全(patent ductus arteriosus)及透明膜疾病(hyaline membrane disease)所導致水腫之極早產嬰兒，偶而會有腎鈣化之報導，有時照射X光很難發現，有時則是呈現鹿角羊齒植物的形狀充滿於腎盂。另外，chlorothiazide和亨利氏環利尿劑合併使用時，這些鈣化物會溶解且尿中高鈣之現象也減少了。在其他罹患透明膜疾病的早產兒中發現，其他亨利氏環利尿劑會增加動脈導管閉鎖不全之現象持續存存的危機，可能是經由前列腺素E所主導的機制。Torsemide在這些病人並未有相關研究。

6.5. 老年人

在美國臨床試驗對所有接受Torsemide之病人中，24%

為65歲以上，而4%為75歲以上之老年病人。於年輕病人與老年病人之比較中，並未發現在藥效或安全性之差異係和年齡有關。

7. 交互作用（依文獻刊載）

- Torsemide與治療高血壓常用之藥物（包括β-阻斷劑、ACE抑制劑、鈣離子阻斷劑），以及治療鬱血性心臟衰竭之藥物（包括毛地黃配糖體、ACE抑制劑、有機硝酸鹽）等合併使用，並未有任何新的或未預期之副作用產生。
- Torsemide並不影響glyburide或warfarin之蛋白結合，也不影響phenprocoumon（coumarin相關衍生物）之抗凝血作用，或者是digoxin或carvedilol（血管擴張劑／β-阻斷劑）的藥物動力學。雖然曾於健康受試者發現和spironolactone併用會降低spironolactone的腎排除率及提高spironolactone的AUC值，但臨床經驗顯示兩藥併用並不需要調整劑量。
- 由於Torsemide和salicylates會互相競爭腎小管之分泌作用，因此服用高劑量salicylates病人若再同時服用Torsemide時將可能造成水楊酸中毒。然而，Torsemide與包括aspirin在內的非類固醇類消炎劑(NSAID)之可能交互作用雖未研究，但已知非類固醇類消炎劑和另一亨利氏環利尿劑(furosemide)併用一樣有發生腎臟功能受損之案例。
- Torsemide和其他利尿劑一樣，其排納作用皆會被indomethacin部份抑制。但這項作用對於Torsemide而言僅發生在飲食限鈉在50 mEq/day的情形，非發生於正常鈉鹽攝取量(150 mEq/day)的情形。
- Torsemide之藥物動力學及利尿活性並不受cimetidine或spironolactone所改變。曾有報導記載，併用digoxin會增加50% Torsemide之曲線下面積(AUC)，但不需調整Torsemide之劑量。
- Torsemide與cholestyramine合併使用之情形並未在人體研究，只限於動物研究，發現cholestyramine會降低口服Torsemide之吸收率。若兩者需合併使用時，最好避免同時服藥。
- 合併使用probenecid會降低Torsemide於遠端腎小管之分泌，因此降低Torsemide之利尿活性。
- 已知其他利尿劑會降低鋁鹽的腎廓清率，而造成鋁中毒之高危險機率，雖然尚未研究鋁鹽與Torsemide合併使用對鋁鹽之腎廓清率之影響，仍需小心使用。
- 曾有報告指出，其他利尿劑會增加胺基配糖體抗生素及ethacrynic acid之耳毒性，特別在腎功能不全之情況時更是如此。不過，Torsemide與胺基配糖體及ethacrynic acid之交互作用則尚未研究。
- 由於Torsemide主要經由肝臟CYP2C9代謝，可能會和同樣是經由CYP2C9代謝的藥品（如lamitriptlyine, diclofenac, fluoxetine, ibuprofen, losartan, mefenamic acid, naproxen, piroxicam, phenytoin, seratrodast, suprofen, tenoxicam, tienillic acid, tolbutamide, warfarin）、會誘發CYP2C9的藥品（如barbiturates, carbamazepine, ethanol, refampicin）或會抑制CYP2C9的藥品（如amiodarone, bishydroxycoumarin, chloramphenicol, cimetidine, fluconazole, fluvastin, miconazole, phenylbutazone, sulphinpyrazone, sulphamethazole, sulphamethoxazole, sulphaphenazole, trimethoprim, zafirlukast）發生藥效交互作用，若須併用時，最好避免同時服藥。

8. 副作用／不良反應（依文獻刊載）

8.1. 臨床重要副作用／不良反應

- 短暫、服藥期間可能會出現如疲勞、頭昏、頭痛、肌肉抽筋、下背痛、噁心及姿勢性低血壓等不良反應。
- 和藥物相關之嚴重副作用包括心房顫動、胸痛、下痢、毛地黃中毒、胃腸道出血、高血糖症、高尿酸血症、低血鉀症、低血容量、低血容積、血液分流處血栓(shunt thrombosis)、紅疹、直腸出血、昏厥及室心性心跳過速。
- 曾有報導顯示：曾對磺胺藥過敏之病人使用Torsemide導致血管水腫之副作用。

8.2. 臨床試驗經驗

錠劑使用經驗：

- 約有4000位受試者接受安全性評估：其中超過800位接受Torsemide至少6個月以上，380位治療超過1年以上。
- Torsemide的副作用一般都很短暫，且和年齡、性別、種族或治療時間無關。於美國所做之試驗中，接受Torsemide病人約3.5%因副作用而停止治療，接受安慰劑病人則約4.4%因副作用而停止治療。而綜合分析美國及歐洲之試驗結果發現，以Torsemide治療鬱血性心臟衰竭病人，因副作用而停止治療的比率為3.0% (38/1250)，而furosemide組則為3.4% (13/380)；以Torsemide治療腎功能不全病人因副作用而停止治療的比率為2.0% (8/409)，而furosemide組則為4.8% (11/230)；而furosemide治療肝硬化病人因副作用而停止治療的比率為7.6% (13/170)，而furosemide組則為0% (0/33)。
- 使用Torsemide而停止治療之常見原因包括（頻率由高至低排列）：頭暈、頭痛、噁心、衰弱、嘔吐、高血糖、尿液過多、高尿酸血症、低血鉀症、過渴症、低血容量、陽萎、食道出血及消化不良。因這些副作用而退出試驗的比率為0.1至0.5%不等。
- 具安慰劑對照組和藥物相關之可能反應機率（病人人數百分比）

	Torse mide	安慰劑
頭痛	7.3	9.1
尿液過多	6.7	2.2
頭暈	3.2	4.0
鼻炎	2.8	2.2
無力	2.0	1.5
下痢	2.0	1.1
心電圖異常	2.0	0.4
咳嗽增加	2.0	1.5
便秘	1.8	0.7
噁心	1.8	0.4
關節痛	1.8	0.7
消化不良	1.6	0.7
喉嚨痛	1.6	0.7
肌肉痛	1.6	1.5
胸痛	1.2	0.4
失眠	1.2	1.8
水腫	1.1	1.1
精神緊張	1.1	0.4

- 以上試驗所使用Torsemide日劑量之範圍為1.25至20 mg，而多數病人接受5至10 mg的日劑量；治療

時間從1至52天不等，中位數為41天。在表中所列之副作用中，只有「尿液過多」是Torsemide相較於安慰劑具有明顯較高頻率之副作用。在一項探討劑量與副作用關聯性的安慰劑為對照組之高血壓試驗中發現，使用安慰劑的病人有1%發生「尿液過多」之現象，使用5 mg Torsemide病人有4%發生率，使用10 mg Torsemide病人有15%發生率。而這些因治療心臟、腎臟或肝衰竭而使用Torsemide之病人通常不視「尿液過多」為副作用。- 和藥物相關之嚴重副作用包括心房顫動、胸痛、下痢、毛地黃中毒、胃腸道出血、高血糖症、高尿酸血症、低血鉀症、低血壓、低血容積、血液分流處血栓(shunt thrombosis)、紅疹、直腸出血、昏厥及室心性心跳過速。
- 曾有報導顯示：曾對磺胺藥過敏之病人使用Torsemide導致血管水腫之副作用。
- 某些副作用並未將藥物治療之相關性列入考量，但發現Torsemide相較於安慰劑在關節痛及其他不同之非特定肌肉關節問題發生率有更頻繁的現象，雖然有時亦發現安慰劑也伴隨較高頻率之痛風發生率。這些反應之頻率及嚴重度並不會因Torsemide之劑量增加而增加。曾有一位接受Torsemide治療因肌肉疼痛而退出試驗，也有一位接受安慰劑卻因痛風而退出試驗。
- 低血鉀症：詳見5.1. 警語／注意事項。

8.3. 上市後經驗

曾發生嚴重皮膚不良反應，包括史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)、毒性表皮溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)。

9. 過量（依文獻刊載）

- 尚無Torsemide於人類使用過量之經驗，但Torsemide過量之跡象及症狀可以預期將有以下之藥理反應：脫水、低血容積、低血壓、低血鉀症、低血鉀症、低血氯性鹼中毒及血液濃縮(hemoconcentration)。過量時之治療應包括液體及電解質之置換。
- 實驗室檢測Torsemide及其代謝物於血漿中之含量尚未普及。
- 無數數據顯示生理性之處置（如改變尿液之pH值）可加速Torsemide及其代謝物之排泄。Torsemide無法透析，故血液透析無法加速其排泄。

10. 藥理特性（依文獻記載）

10.1. 作用機轉

在動物試驗中發現，Torsemide主作用在抑制亨利氏環厚上行支管腔內膜上之Na⁺/K⁺/2Cl⁻傳送系統。在人體臨床藥理試驗中亦證實相同的作用機制，而Torsemide是否影響腎臟其他部分，現仍無法證實。利尿活性與Torsemide排泄於尿中比例相較於Torsemide於血中之濃度，更加關係密切。

Torsemide會增加尿中鈉離子、氯離子及水份的排出率，但不影響腎絲球過濾率、腎血流速率及酸鹼平衡。

11. 藥物動力學特性（依文獻記載）

藥物動力學及代謝

Torsemide吸收率並不受肝、腎功能損壞而影響其吸收。正常成年人或罹患輕～中度腎衰竭、心衰竭的病人，Torsemide於體內之分佈體積為12 L～15 L；而在肝腹水的病人體內分佈體積則約為兩倍。正常人使用Torsemide，其排泄半衰期約為3.5小時。Torsemide主要由肝臟代謝（總廓清率約80%），排泄於尿中（正常腎功能病人廓清率約20%）。主要之代謝產物為不具活性的碳酸鹽類衍生物。

Torsemide廣泛分佈於血漿中，蛋白結合率高達99%以上，僅極少量藉由腎絲球過濾作用進入腎小管中。大多自腎臟清除的Torsemide，主要藉由近端腎小管主動分泌而進入腎小管尿液。

代償機能不全之鬱血性心臟衰竭病人，其肝、腎廓清率都會減少，可能與肝臟鬱血及腎血減少有關。總廓清率約為健康受試者之50%。同時，其血漿半衰期及AUC亦相對性增加。

由於腎廓清率之減少，會有極少量Torsemide傳送到管腔內之作用部位，故鬱血性心臟衰竭病人和健康受試者比較下，出現低排鈉的情形。

在腎衰竭病人，Torsemide的腎廓清率會大幅減少，但血漿廓清率則無明顯改變。有極少量的Torsemide作用到管腔內；並且，當授予任何劑量利尿劑時，其尿液中排鈉情形亦會減少。腎衰竭病人授予高劑量的Torsemide仍會發揮利尿的藥理作用。腎功能不全病人，在其肝臟正常代謝性排泄情況下，血漿中總廓清率及排泄半衰期仍維持正常。

肝腹水病人，其分佈體積、血漿半衰期、及腎廓清率都會增加，但總廓清率並不會改變。

在健康老人受試者，Torsemide的藥物動力學參數與年輕受試者相似，但腎廓清率減少，這是因為腎功能會隨著年齡增加而逐漸衰退。不過，Torsemide血漿中總廓清率、及排泄半衰期並無改變。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊

13. 包裝及儲存

13.1. 包裝

2毫升、5毫升安瓿，100支以下盒裝。

13.2. 效期

如外包装標示。

13.3. 儲存條件

於25℃以下儲存，請勿冷凍。

13.4. 儲存注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。

請在有效期限內使用。



製造廠：永信藥品工業股份有限公司 台中幼獅廠
YUNG SHIN PHARM. IND. CO., LTD.
台中市大甲區日南里工九路27號

藥 商：永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARM. IND. CO., LTD.
台中市大甲區中山路1段1191號
電話：(04) 2 6 8 7 5 1 0 0

