

## Склад

*діюча речовина:* torasemide;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг торасеміду;

*допоміжні речовини:* гуарова камедь; крохмаль кукурудзяний; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; лактоза, моногідрат.

## Лікарська форма

Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки з гравіруванням «SN» з одного боку.

## Фармакотерапевтична група

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Сечогінні препарати. Високоселективні діуретики. Прості препарати сульфаніламідів.

Код АТХ С03С А04.

## Фармакологічні властивості

### *Фармакодинаміка.*

Основний механізм дії препарату зумовлений гальмуванням ренальної реабсорбції іонів натрію і хлору у висхідній частині петлі Генле. Діуретичний ефект в основному пов'язаний із рівнем екскреції компонента з сечею, а не з концентрацією у крові. Торасемід прискорює виведення з сечею натрію, хлору та води, але суттєво не впливає на рівень гломерулярної фільтрації, нирковий плазмотік, кислотно-лужний баланс.

### *Фармакокінетика.*

Брітомар, таблетки пролонгованої дії, забезпечують поступове виділення активної діючої речовини, що знижує коливання її концентрації в крові на відміну від препаратів з негайною дією.

*Всмоктування.* Після багаторазового застосування відносна біодоступність торасеміду у вигляді таблеток пролонгованої дії порівняно з препаратами негайної дії становить 102%. Після прийому внутрішньо максимальна концентрація у плазмі крові (С<sub>max</sub>) досягається через 1,5 години. Одночасний прийом їжі знижує С<sub>max</sub> на 21% і абсолютну біодоступність (AUC) на 11%. Показники всмоктування не змінюються у разі наявності печінкової або ниркової недостатності.

*Розподіл.* Зв'язування торасеміду з білками крові становить понад 99%. Об'єм розподілу торасеміду становить 12–15 літрів. У пацієнтів з цирозом печінки об'єм розподілу збільшується майже вдвічі.

*Метаболізм.* Головним метаболітом торасеміду є біологічно неактивна похідна карбонової кислоти. Два другорядних метаболіти чинять невелику сечогінну дію, але на практиці дія компонентів закінчується метаболізмом.

*Виведення.* Період напіввиведення торасеміду становить приблизно 4 години. Процес виведення забезпечується метаболізмом у печінці (близько 80% загального кліренсу) та нирковою екскрецією (приблизно 20% у пацієнтів з нормальною функцією нирок) за рахунок виведення сполуки через проксимальні каналці із сечею.

У пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю печінковий та ренальний кліренс знижуються, період напіввиведення та AUC подовжуються. Загальне виведення торасеміду становить приблизно 50% від того, що спостерігається у здорових добровольців. Враховуючи зменшення ниркового кліренсу торасеміду, менша частка введеної дози вивільняється на ділянці дії препарату, тому при введенні однакової дози препарату натріурез у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нижчий, ніж у здорових добровольців.

У пацієнтів з нирковою недостатністю ренальний кліренс торасеміду значно знижений, показник загального кліренсу суттєво не змінюється. Однак натрійуретична дія препарату знижується. Необхідний сечогінний ефект у такої групи пацієнтів забезпечується підвищенням дозування. При зниженій функції нирок тривалість повного введення і період напіввиведення торасеміду залишаються нормальними, оскільки метаболічне виведення печінкою не змінюється.

У пацієнтів з цирозом печінки об'єм розподілу, період напіввиведення з плазми крові та нирковий кліренс підвищуються, але загальний кліренс не змінюється.

Фармакокінетичний профіль торасеміду у здорових добровольців літнього віку подібний до такого у молодих, за винятком випадків зниження виведення нирками, пов'язаного зі зниженням функції нирок з віком. Однак тривалість повного виведення і періоду напіввиведення залишаються незміненими.

## Показання

Лікування набряків, спричинених застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки.

Лікування есенціальної гіпертензії, як монотерапія або у комбінації з іншими гіпотензивними засобами.

## Протипоказання

Гіперчутливість до торасеміду та інших компонентів препарату або до похідних сульфанілсечовини.

Ниркова недостатність, яка супроводжується анурією, значне порушення сечовипускання;

Ниркова недостатність з прогресуючою азотемією;

Ниркова недостатність після прийому препаратів, що викликають ураження нирок;

Аритмія;

Період вагітності та годування груддю;

Печінкова кома або прекома, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія.

Рідкісна спадкова непереносимість галактози, лактазна недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

### Вплив торасеміду на ефективність інших лікарських засобів.

У пацієнтів з есенціальною гіпертензією препарат Брітомар одночасно застосовувався з бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Не було виявлено нових або непередбачуваних побічних явищ. Разом із тим, препарат підвищує антигіпертензивну дію інгібіторів

АПФ та інших гіпотензивних засобів, що може спричинити надмірне зниження артеріального тиску під час їх одночасного застосування.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю торасемід застосовували з препаратами дигіталісу (наперстянки), інгібіторами АПФ і нітратами. Жодне з цих комбінованих застосувань не було пов'язано з непередбачуваними або новими побічними реакціями. При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретика, може призвести до підвищення або посилення побічної дії обох препаратів.

Прийом препарату Брітомар не впливає на здатність зв'язування з білками глібенкламіду або варфарину, не змінює також антикоагулянтних властивостей фенпрокумону (похідна кумарину), не впливає на фармакокінетичні характеристики дигоксину або карведилолу (вазодилатора/бета-блокатора). У разі сумісного застосування торасеміду зі спіронолактоном знижується нирковий кліренс останнього, однак це не потребує коригування доз препаратів.

У здорових добровольців одночасне застосування торасеміду було пов'язане зі значним зниженням ниркової екскреції спіронолактону з відповідним збільшенням площі під кривою (AUC). Проте клінічний досвід свідчить, що коригування дозування будь-якого з цих препаратів не є необхідним.

#### Вплив інших лікарських засобів на торасемід.

*Саліцилати.* При сумісному застосуванні з високими дозами саліцилатів токсична дія саліцилатів збільшується. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (в т.ч. ацетилсаліцилова кислота) при сумісному застосуванні з препаратом та іншими сечогінними засобами, що діють у петлі Генле (фуросемід), можуть порушувати функції нирок.

*Індометацин.* При сумісному застосуванні з індометацином частково пригнічується сечогінна дія торасеміду (тільки за умов обмеженого надходження натрію в організм – 50 мЕкв/добу), в умовах нормального надходження натрію (150 мЕкв/добу) подібні явища не спостерігалися.

*Циметидин і спіронолактон.* Циметидин, спіронолактон не змінюють ефективність торасеміду.

*Дигоксин.* Дигоксин може збільшувати AUC (площа під кривою «концентрація-час») торасеміду на 50 %, однак коригування дози не потрібне.

*Холестирамін.* Одночасне застосування людині торасеміду та холестираміну не вивчалось, але в дослідженні на тваринах сумісне застосування холестираміну знижувало абсорбцію перорально застосованого торасеміду. У разі необхідності сумісної терапії з холестираміном препарати рекомендується застосовувати в різні проміжки часу у зв'язку з можливим зниженням абсорбції торасеміду.

*Пробенецид.* Сумісне застосування пробенециду знижує секрецію торасеміду в проксимальних канальцях та його сечогінну активність.

*Літій.* Сечогінні засоби знижують нирковий кліренс літію, підвищуючи його токсичну дію, та можуть підвищувати ототоксичну дію аміноглікозидів та етакринової кислоти, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю. Досліджень таких взаємодій з препаратом Брітомар не проводили.

*Аміноглікозидні антибіотики та етакринова кислота.* Торасемід підсилює ототоксичну та нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків та етакринової кислоти; посилює нефротоксичні ефекти цефалоспоринів, препаратів платини та небажані ефекти теofilіну і м'язових релаксантів. Потенційна взаємодія торасеміду з цими лікарськими засобами не вивчалась.

## Особливості застосування

### Застереження.

*Захворювання печінки з цирозом та асцитом.* Препарат Брітомар слід з особливою обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями печінки, що супроводжуються цирозом печінки та асцитом, оскільки раптові зміни водно-електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми. Терапію із застосуванням препарату Брітомар (як і інших сечогінних засобів) пацієнтам цієї групи необхідно проводити в умовах стаціонару. Для попередження гіпокаліємії та метаболічного алкалозу препарат слід призначати з препаратами-антагоністами альдостерону або калійзберігаючими препаратами.

*Ототоксичність.* Після прийому торасеміду спостерігались випадки ототоксичності (шум у вухах та зниження слуху), які мали оборотний характер, але прямого зв'язку з застосуванням препарату не встановлено. Ототоксичність також спостерігалася в дослідженнях на тваринах з виникненням на дуже високому рівні торасеміду в плазмі.

*Гіповолемія та порушення електролітного балансу.* При призначенні сечогінних засобів необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електролітного балансу, гіповолемії, екстраренальної азотемії та інших порушень, що можуть проявлятися у вигляді сухості у роті, спраги, слабкості, в'ялості, сонливості, збудження, м'язового болю або судом, міастенії, артеріальної гіпотензії, олігурії, тахікардії, нудоти, блювання. Надмірний діурез може стати причиною зневоднення організму, призвести до зниження об'єму циркулюючої крові, тромбоутворення та емболії кровоносних судин, особливо у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з порушеннями водно-електролітного балансу, гіповолемією, екстраренальною азотемією можливі зміни лабораторних показників: гіпернатріємія, гіпонатріємія, гіперхлоремія, гіпохлоремія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, порушення кислотно-лужного балансу, збільшення рівня азоту сечовини крові. Таким пацієнтам необхідно припинити застосування препарату та після усунення небажаних ефектів відновити терапію препаратом Брітомар, починаючи з більш низьких доз.

Відомо, що при контрольованих дослідженнях, які проводились у США та країнах Європи, торасемід призначали пацієнтам з артеріальною гіпертензією у дозах 5 або 10 мг на добу. Протягом одного року спостереження зміни середнього рівня калію в сироватці крові не спостерігалось. Дозозалежна гіпокаліємія частіше спостерігалася у пацієнтів з застійною серцевою недостатністю, цирозом печінки або захворюванням нирок, які отримували торасемід у дозах, вищих, ніж при антигіпертензивних дослідженнях.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями викликана діуретиками гіпокаліємія може бути фактором ризику розвитку аритмій, особливо у пацієнтів, які отримують дигіталіс.

Найбільший ризик розвитку гіпокаліємії у пацієнтів з цирозом печінки, збільшеним діурезом, при безсольовій дієті а при одночасному застосуванні з кортикостероїдами або адренкортикотропіном.

При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний лабораторний контроль електролітного балансу, зокрема рівня калію у сироватці крові.

### Заходи безпеки.

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

При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, рівня глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові.

Особливого нагляду потребують пацієнти з тенденцією до розвитку гіперурикемії та подагри.

Пацієнтам, хворим на явний або латентний цукровий діабет, необхідно контролювати метаболізм вуглеводів.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, особливо у разі прийому препаратів наперстянки, гіпокаліємія, що може виникати при прийомі сечогінних засобів, може підвищити ризик розвитку аритмії. Ризик виникнення гіпокаліємії вищий у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з інтенсивним діурезом, у пацієнтів, які одержують недостатню кількість електролітів та які приймають кортикостероїди та адренкортикотропний гормон.

Дані лабораторних показників.

*Калій.* У дослідженнях за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією після 12 тижнів лікування торасемідом рівень калію був дещо знижений. У порівняльних дослідженнях з іншими діуретиками торасемід не впливав на рівень калію в сироватці крові.

У ході довгострокових досліджень торасемід не впливав на рівень калію в крові.

*Кальцій.* У здорових добровольців одноразові дози торасеміду збільшували екскрецію кальцію з сечею, проте рівень кальцію у сироватці був дещо підвищений у ході чотирьох шеститижневих досліджень з гіпертензії. При тривалому дослідженні у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю середня річна зміна кальцію в сироватці крові була знижена на 0,10 мг/дл (0,02 ммоль/л). Про розвиток гіпокальціємії не повідомлялося як про побічну реакцію у 426 пацієнтів, які отримували торасемід протягом 11 місяців.

*Магній.* У здорових добровольців одноразові дози торасеміду збільшували екскрецію магнію з сечею, але рівень магнію в сироватці крові виявився дещо підвищеним у чотирьох шести-тижневих випробуваннях гіпертензії. У дослідженнях пацієнтів з гіпертензією середня річна зміна магнію в сироватці крові магнію була збільшена на 0,03 мг/дл (0,01 ммоль/л). Був зареєстрований як побічна реакція один випадок гіпомагніємії (1,3 мг/дл [0,53 ммоль/л]) на 426 пацієнтів, які отримували торасемід у середньому 11 місяців.

У довгостроковому клінічному дослідженні із застосуванням торасеміду у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю щорічна зміна вмісту магнію в сироватці крові збільшилася на 0,2 мг/дл (0,08 ммоль/л) (показник зазначено з урахуванням застосування багатьма пацієнтами добавок, що містять магній). У чотири тижневого дослідженні без застосування добавок, що містять магній, рівень магнію в сироватці крові був нижче 1,7 мг/дл (0,70 ммоль/л) у 6% та 9% пацієнтів, які отримували 5 мг і 10 мг торасеміду відповідно.

*Сечовина крові, креатинін і сечова кислота.* Торасемід викликає невеликі дозозалежні збільшення цих параметрів. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували 10 мг торасеміду щодня протягом шести тижнів, середнє збільшення показників становило: сечовина в сироватці крові – 1,8 мг/дл (0,6 ммоль/л), креатинін – 0,05 мг/дл (4 мкмоль/л) і сечова кислота – 1,2 мг/дл (70 мкмоль/л). Ці параметри мало змінювалися при тривалому лікуванні, і зміни були оборотними після припинення лікування.

*Про симптоматичну подагру* повідомлялося у пацієнтів, які отримували торасемід, але частота була подібна до такої, що спостерігалася у пацієнтів, які приймали плацебо.

*Глюкоза.* У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували 10 мг торасеміду на добу, спостерігалось середнє підвищення концентрації глюкози в сироватці крові на 5,5 мг/дл (0,3 ммоль/л) після шести тижнів лікування, з подальшим збільшенням на 1,8 мг/дл (0,1 ммоль/л) наступного року. Тривалі дослідження показали, що у хворих на цукровий діабет середні значення глікемії суттєво не змінювалися відносно вихідних. Повідомлялося про рідкі випадки гіперглікемії.

*Ліпіди сироватки крові.* У ході короточасних контрольованих досліджень артеріальної гіпертензії щоденні дози 5, 10 і 20 мг торасеміду були пов'язані зі збільшенням загального холестерину плазми крові на 4, 4 і 8 мг/дл (0,10–0,20 ммоль/л) відповідно. Ці зміни регресували під час тривалого лікування.

При цих же короточасних дослідженнях гіпертензії, щоденні дози 5, 10 і 20 мг торасеміду були пов'язані зі середнім збільшенням тригліцеридів у плазмі крові на 16, 13 і 71 мг/дл (0,15–0,80 ммоль/л) відповідно.

Довготривалі випробування зі щоденним застосуванням від 5 до 20 мг торасеміду не показали істотної різниці порівняно з вихідними значеннями показників рівня ліпідів після одного року лікування.

*Інші.* У ході тривалих досліджень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією торасемід був асоційований незначними збільшенням середнього рівня гемоглобіну та гематокриту, а також в кількості еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та показників лужної фосфатази в сироватці крові.

Хоча ці зміни були статистично значущі, вони не мали медичних наслідків. При дослідженні рівнів печінкових ферментів в крові ніяких великих змін, крім збільшення рівня лужної фосфатази, не спостерігалось.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Дані стосовно впливу торасеміду на ембріон та плід людини відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. У зв'язку з вищенаведеним торасемід застосовується у період вагітності лише за життєвими показаннями та в мінімальній ефективній дозі. Діуретики непридатні для стандартної схеми лікування артеріальної гіпертензії або набряків у вагітних, оскільки вони здатні знижувати перфузію плацентарного бар'єра і спричинити токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовується для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня за електrolітів та гематокриту, а також розвитку плода.

*Період лактації.* На даний час не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко у тварин або людини. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Тому застосування торасеміду в період лактації протипоказано. Якщо необхідно застосовувати торасемід у цей період, то годування груддю слід припинити.

*Фертильність.* Досліджень впливу торасеміду на фертильність людини не проводили. В експерименті на тваринах не було виявлено такого впливу.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Навіть при застосуванні у рекомендованих дозах торасемід може вплинути на реакцію пацієнта та спричинити значний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами. Це значною мірою стосується початку лікування, збільшення дози препарату, заміни лікарського засобу



або призначення супутньої терапії. Тому під час застосування торасеміду необхідно бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

### Спосіб застосування та дози

Таблетки призначені для перорального застосування. Таблетки слід приймати не розжовуючи та не подрібнюючи, незалежно від прийому їжі та від часу доби, запиваючи невеликою кількістю рідини.

*Набряки, пов'язані із застійною серцевою недостатністю, захворюваннями нирок або печінки.*

Терапію розпочинають з дози 5 мг торасеміду на добу. Зазвичай ця доза вважається підтримуючою. Якщо лікування не є достатньо ефективним, дозу можна збільшити до 20 мг торасеміду на добу залежно від тяжкості захворювання. В окремих випадках добову дозу торасеміду можна збільшити до 40 мг.

У разі набряку, пов'язаного з цирозом печінки, торасемід сумісно застосовують з препаратами-антагоністами альдостерону або калійзберігаючими діуретиками. Даних щодо одноразового прийому доз понад 40 мг на добу немає.

#### *Гіпертензія.*

Початкова доза зазвичай становить 5 мг 1 раз на добу.

Якщо такий режим дозування не забезпечує необхідного зниження артеріального тиску через 4–6 тижнів, дозува необхідно збільшити до 10 мг 1 раз на добу.

У разі необхідності слід застосовувати комплексну терапію з іншими гіпотензивними засобами до досягнення необхідного ефекту.

#### *Пацієнти літнього віку*

Коригувати дозу не потрібно (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### *Педіатрична популяція.*

Безпека та ефективність застосування препарату Брітомар дітям не встановлена.

#### *Діти.*

Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні, тому не рекомендується призначати препарат пацієнтам цієї вікової категорії.

### Передозування

Дотепер явищ передозування в результаті застосування препарату Брітомар відзначено не було. У разі передозування можливе посилення побічних реакцій (зневоднення, гіповолемія, артеріальна гіпотензія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гемоконцентрація, порушення з боку травного тракту, можливі сонливість, втрата свідомості, серцево-судинна недостатність). У разі передозування необхідна терапія, спрямована на підтримання водно-електролітного балансу.

Гемодіаліз не прискорює виведення препарату.

### Побічні реакції

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи окремі повідомлення.

*Метаболічні та аліментарні розлади.*

Нечасто: гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, полідипсія.

Невідомо: посилення метаболічного алкалозу, тригліцеридемія, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи.*

Часто: запаморочення, головний біль, сонливість.

Нечасто: судоми нижніх кінцівок (особливо на початку лікування).

*З боку серцево-судинної системи.*

Нечасто: екстрасистолія, відчуття серцебиття, тахікардія, почервоніння обличчя.

Невідомо: кардіальна та церебральна ішемія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

*З боку дихальної системи.*

Нечасто: носові кровотечі.

*З боку травної системи.*

Часто: діарея.

Нечасто: біль у животі, метеоризм.

Невідомо: втрата апетиту, запор, панкреатит.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів.*

Часто: збільшення частоти сечовиділення, поліурія, ніктурія.

Нечасто: невідкладні позиви до сечовипускання.

Невідомо: підвищення рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові; при позивах до сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягування сечового міхура.

*З боку гепатобіліарної системи.*

Невідомо: підвищення рівня печінкових ферментів.

*З боку шкіри та підшкірних тканин.*

Невідомо: шкірні реакції (свербіж, екзантема, фотосенсибілізація).

*Загальні розлади та зміни у місці введення.*

Нечасто: астенія, спрага, слабкість, втомлюваність, підвищена активність, нервозність.

Невідомо: сплутаність свідомості, парестезія кінцівок, розлади зору, шум у вухах, втрата слуху.

*Зміни лабораторних показників.*

Нечасто: підвищення рівня тромбоцитів.

Невідомо: тромбоцитопенія, лейкопенія.

Інші побічні реакції можуть проявлятися у вигляді нудоти, блювання, гіперглікемії, гіперурикемії, гіпокаліємії, гіповолемії, артеріальної гіпотензії, імпотенції, тромбозів шунта, шкірних реакцій, синкопе.



Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка

По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.