

## **Состав**

*действующее вещество:* torasemide;

1 таблетка содержит 10 мг торасемида;

*вспомогательные вещества:* гуаровая камедь; крахмал кукурузный кремния диоксид коллоидный магния стеарат лактоза моногидрат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* белого или почти белого цвета круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «SN» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Мочегонные препараты. Высокоселективные диуретики. Простые препараты сульфаниламидов.

Код АТХ С03С А04.

## **Фармакодинамика**

Основной механизм действия препарата обусловлен торможением почечной реабсорбции ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле.

Диуретический эффект в основном связан с уровнем экскреции компонента с мочой, а не с концентрацией в крови. Торасемид ускоряет выведение с мочой натрия, хлора и воды, но существенно не влияет на уровень клубочковой фильтрации, почечный плазматик, кислотно-щелочной баланс.

## **Фармакокинетика**

Бритомар, таблетки пролонгированного действия, обеспечивают постепенное выделение активного действующего вещества, снижает колебания ее концентрации в крови в отличие от препаратов с немедленным действием.

Всасывания. После многократного применения относительная биодоступность торасемида в виде таблеток пролонгированного действия по сравнению с препаратами немедленного действия составляет 102%. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) достигается через 1,5 часа. Одновременный прием пищи снижает C<sub>max</sub> на 21% и абсолютную

биодоступность (AUC) на 11%. Показатели всасывания не меняются при наличии печеночной или почечной недостаточности.

*Распределение.* Связывание торасемида с белками крови составляет более 99%. Объем распределения торасемида составляет 12-15 литров. У пациентов с циррозом печени объем распределения увеличивается почти вдвое.

*Метаболизм.* Главным метаболитом торасемида является биологически неактивна производная карбоновой кислоты. Два второстепенных метаболиты оказывают небольшое мочегонное действие, но на практике действие компонентов заканчивается метаболизмом.

*Вывод.* Период полувыведения торасемида составляет примерно 4:00. Процесс вывода обеспечивается метаболизмом в печени (около 80% общего клиренса) и почечной экскреции (примерно 20% у пациентов с нормальной функцией почек) за счет вывода соединения через проксимальные каналцы с мочой.

У пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью печеночный и ренальный клиренс снижаются, период полувыведения и AUC удлиняются. Общий вывод торасемида составляет примерно 50% от того, что наблюдается у здоровых добровольцев. Учитывая уменьшение почечного клиренса торасемида, меньше доля введенной дозы высвобождается на участке действия препарата, поэтому при введении одинаковой дозы натриурез у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ниже, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с почечной недостаточностью ренальный клиренс торасемида значительно снижен, показатель общего клиренса существенно не меняется. Однако натрийуретическое действие препарата снижается. Необходим мочегонный эффект в такой группы пациентов обеспечивается повышением дозы. При сниженной функции почек продолжительность полного ввода и период полувыведения торасемида остаются нормальными, поскольку метаболическое вывода печенью не меняется.

У пациентов с циррозом печени объем распределения, период полувыведения из плазмы крови и почечный клиренс повышаются, но общий клиренс не меняется.

Фармакокинетический профиль торасемида у здоровых добровольцев пожилого возраста подобен таковому у молодых, за исключением случаев снижения выведения почками, связанного со снижением функции почек с возрастом. Однако продолжительность полного вывода и периода полувыведения остаются неизменными.

## **Показания**

- Лечение отеков, вызванных застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или печени.
- Лечение эссенциальной гипертензии, в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к торасемиду и другим компонентам препарата или к производным сульфонилмочевины.
- Почечная недостаточность, сопровождающаяся анурией, значительное нарушение мочеиспускания.
- Почечная недостаточность с прогрессирующей азотемией.
- Почечная недостаточность после приема препаратов, вызывающих поражения почек
- аритмия.
- Период беременности и кормления грудью.
- Печеночная кома или прекома, артериальная гипотензия, гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Влияние торасемида на эффективность других лекарственных средств.

У пациентов с эссенциальной гипертензией препарат Бритомар одновременно применялся с бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Не было выявлено новых или непредсказуемых побочных явлений. Вместе с тем, препарат повышает гипотензивное действие ингибиторов АПФ и других гипотензивных средств, что может привести к чрезмерному снижению артериального давления при их одновременном применении.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью торасемид применяли с препаратами наперстянки (наперстянки), ингибиторами АПФ и нитратами. Ни одно из этих комбинированных приложений не было связано с непредсказуемыми или новыми побочными реакциями. При одновременном применении торасемида с препаратами дигиталиса дефицит калия, вызванный применением диуретика, может привести к повышению или усилению побочного действия обоих препаратов.

Прием препарата Бритомар не влияет на способность связывания с белками глибенкламида или варфарина, не изменяет также антикоагулянтных свойств фенпрокумона (производная кумарина), не влияет на фармакокинетические характеристики дигоксина или карведилола (вазодилатора/бета-блокатора). В случае совместного применения препарата с спиронолактон снижается почечный клиренс последнего, однако это не требует корректировки доз препаратов.

У здоровых добровольцев одновременное применение торасемида было связано со значительным снижением почечной экскреции спиронолактона с соответствующим увеличением площади под кривой (AUC). Однако клинический опыт показывает, что коррекция дозы любого из этих препаратов не является необходимым.

#### Влияние других лекарственных средств на торасемид.

*Салицилаты.* При совместном применении с высокими дозами салицилатов токсическое действие салицилатов увеличивается. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (в т.ч. ацетилсалициловая кислота) при совместном применении с препаратом и другими мочегонными средствами, действующими в петле Генле (фуросемид), могут нарушать функции почек.

*Индометацин.* При совместном применении с индометацином частично подавляется мочегонное действие торасемида (только в условиях ограниченного поступления натрия в организм - 50 мэкв/сут), в условиях нормального поступления натрия (150 мэкв/сут) подобные явления не наблюдались.

*Циметидин и спиронолактон.* Циметидин, спиронолактон не меняют эффективность торасемида.

*Дигоксин.* Дигоксин может увеличивать AUC (площадь под кривой «концентрация-время») торасемида на 50%, однако коррекции дозы не требуется.

*Холестирамин.* Одновременное применение человеку торасемида и холестирамина не изучалось, но в исследовании на животных совместное применение холестирамина снижало абсорбцию перорально примененного торасемида. В случае необходимости совместной терапии с холестирамином препараты рекомендуется применять в разные промежутки времени в связи с возможным снижением абсорбции торасемида.

*Пробенецид.* Совместное применение пробенецида снижает секрецию торасемида в проксимальных канальцах и его мочегонную активность.

*Литий.* Мочегонные средства снижают почечный клиренс лития, повышая его токсическое действие и могут повышать его действие аминокликозидов и этакриновой кислоты, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Исследований таких взаимодействий с препаратом Бритомар не проводили.

*Аминокликозидные антибиотики и этакриновая кислота.* Торасемид усиливает его и нефротоксическое действие аминокликозидных антибиотиков и этакриновой кислоты усиливает нефротоксические эффекты цефалоспоринов, препаратов платины и побочные эффекты теофиллина и миорелаксантов. Потенциальное взаимодействие торасемида с этими лекарственными средствами не изучалась.

## **Особенности применения**

### Предостережения.

*Заболевания печени с циррозом и асцитом.* Препарат Бритомар следует с особой осторожностью применять пациентам с заболеваниями печени, сопровождающиеся циррозом печени и асцитом, поскольку внезапные изменения водно-электролитного баланса могут привести к печеночной коме. Терапию с применением препарата Бритомар (как и других мочегонных средств) пациентам этой группы необходимо проводить в условиях стационара. Для предупреждения гипокалиемии и метаболического алкалоза препарат следует назначать с препаратами антагонистами альдостерона или калийсберегающими препаратами.

*Ототоксичность.* После приема торасемида наблюдались случаи ототоксичности (шум в ушах и снижение слуха), которые имели обратимый характер, но прямой связи с применением препарата не установлено. Ототоксичность также наблюдалась в исследованиях на животных с возникновением на очень высоком уровне торасемида в плазме.

*Гиповолемия и нарушения электролитного баланса.* При назначении мочегонных средств необходимо тщательно контролировать клинические симптомы нарушения электролитного баланса, гиповолемии, экстраренальных азотемии и других нарушений, которые могут проявляться в виде сухости во рту, жажды, слабости, вялости, сонливости, возбуждения, мышечной боли или судом, миастении, артериальной гипотензии, олигурии, тахикардии, тошноты, рвоты. Чрезмерный диурез может стать причиной обезвоживания организма, привести к снижению объема циркулирующей крови, тромбообразованию и эмболии кровеносных сосудов, особенно у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, гиповолемией, экстраренальной азотемией возможные изменения лабораторных показателей: гипернатриемия, гипонатриемия, гиперхлоремия, гипохлоремия, гиперкалиемия, гипокалиемия, нарушение кислотно-щелочного баланса, повышение уровня азота мочевины крови. Таким пациентам необходимо прекратить применение препарата и после устранения нежелательных эффектов восстановить терапию препаратом Бритомар, начиная с более низких доз.

Известно, что при контролируемых исследованиях, которые проводились в США и странах Европы, торасемид назначали пациентам с артериальной гипертензией в дозах 5 или 10 мг в сутки. В течение одного года наблюдения изменения среднего уровня калия в сыворотке крови не наблюдалось. Дозозависимая гипокалиемия чаще наблюдалась у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени или заболеванием почек, получавших торасемид в дозах, более высоких, чем при антигипертензивных исследованиях.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вызвана диуретиками гипокалиемия может быть фактором риска развития аритмий, особенно у пациентов, получающих препараты наперстянки.

Наибольший риск развития гипокалиемии у пациентов с циррозом печени, увеличенным диурезом, при бессолевой диете а при одновременном применении с кортикостероидами или адренкортикотропина.

При длительном применении торасемида необходим регулярный лабораторный контроль электролитного баланса, в частности уровня калия в сыворотке крови.

#### Меры безопасности.

Перед началом применения препарата необходимо устранить существующую гипокалиемии, гипонатриемии или гиповолемию.

При длительном применении торасемида необходим регулярный контроль электролитного баланса, уровня глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и липидов в крови.

Особого надзора нуждаются пациенты с тенденцией к развитию гиперурикемии и подагры.

Пациентам явный или латентный сахарный диабет, необходимо контролировать метаболизм углеводов.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в случае приема препаратов наперстянки, гипокалиемия, что может возникать при приеме мочегонных средств может повысить риск развития аритмии. Риск возникновения гипокалиемии выше у пациентов с циррозом печени, у пациентов с интенсивным диурезом, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов и принимающих кортикостероиды и АКТГ.

Данные лабораторных показателей.

*Калий.* В исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией после 12 недель лечения торасемидом уровень калия был несколько снижен. В сравнительных исследованиях с другими диуретиками торасемида не влиял на уровень калия в сыворотке крови.

В ходе долгосрочных исследований торасемид не влиял на уровень калия в крови.

*Кальций.* У здоровых добровольцев однократные дозы торасемида увеличивали выведение кальция с мочой, однако уровень кальция в сыворотке был несколько повышен в ходе четырех шестинедельных исследований по гипертензии. При длительном исследовании у пациентов с застойной сердечной недостаточностью средняя годовая изменение кальция в сыворотке крови была снижена на 0,10 мг/дл (0,02 ммоль/л). О развитии гипокальциемии не сообщается как о побочной реакции в 426 пациентов, получавших торасемид в течение 11 месяцев.

*Магний.* У здоровых добровольцев однократные дозы торасемида увеличивали выведение магния с мочой, но уровень магния в сыворотке крови оказался несколько повышенным в четырех шести-недельных испытаниях гипертензии. В исследованиях пациент с гипертензией средняя годовая изменение магния в сыворотке крови магния была увеличена на 0,03 мг/дл (0,01 ммоль/л). Был зарегистрирован как побочная реакция один случай гипомагниемии (1,3 мг/дл [0,53 ммоль/л]) на 426 пациентов, получавших торасемид в среднем 11 месяцев.

В долгосрочном клиническом исследовании с применением торасемида у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ежегодная смена содержания магния в сыворотке крови увеличилась на 0,2 мг/дл (0,08 ммоль/л) (показатель указаны с учетом применения многими пациентами добавок, содержащих магний). В четыре недельном исследовании без применения добавок, содержащих магний, уровень магния в сыворотке крови был ниже 1,7 мг/дл (0,70 ммоль/л) в 6% и 9% пациентов, получавших 5 мг и 10 мг торасемида в соответствии.

*Мочевина крови, креатинин и мочевая кислота.* Торасемид вызывает небольшие дозозависимы увеличение этих параметров. У пациентов с артериальной гипертензией, получавших 10 мг торасемида ежедневно в течение шести недель, среднее увеличение показателей составило: мочевина в сыворотке крови - 1,8 мг/дл (0,6 ммоль/л), креатинин - 0,05 мг/дл ( 4 мкмоль/л) и мочевая кислота - 1,2 мг/дл (70 мкмоль/л). Эти параметры мало менялись при длительном лечении, и изменения были обратимыми после прекращения лечения.

О симптоматической подагрой сообщалось у пациентов, получавших торасемид, но частота была подобна такой, которая наблюдалась у пациентов, принимавших плацебо.

*Глюкоза.* У пациентов с артериальной гипертензией, получавших 10 мг торасемида в сутки, наблюдалось среднее повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови на 5,5 мг/дл (0,3 ммоль/л) после шести недель лечения, с последующим увеличением на 1,8 мг/дл (0,1 ммоль/л) в следующем году. Длительные исследования показали, что у больных сахарным диабетом средние значения гликемии существенно не менялись относительно выходных. Сообщалось о редких случаях гипергликемии.

*Липиды сыворотки крови.* В ходе кратковременных контролируемых исследований артериальной гипертензии ежедневные дозы 5, 10 и 20 мг торасемида были связаны с увеличением общего холестерина плазмы крови на 4, 4 и 8 мг/дл (0,10-0,20 ммоль/л) соответственно. Эти изменения регрессировали во время длительного лечения.

При этих же кратковременных исследованиях гипертензии, ежедневные дозы 5, 10 и 20 мг торасемида были связаны с средним увеличением триглицеридов в плазме крови на 16, 13 и 71 мг/дл (0,15-0,80 ммоль/л) соответственно.

Долговременные испытания с ежедневным применением от 5 до 20 мг торасемида не показали существенной разницы по сравнению с исходными значениями показателей уровня липидов после одного года лечения.

*Другие.* В ходе длительных исследований у пациентов с артериальной гипертензией торасемид был ассоциирован незначительным увеличением среднего уровня гемоглобина и гематокрита, а также в количестве эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и показателей щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Хотя эти изменения были статистически значимы, они не имели медицинских последствий. При исследовании уровня печеночных ферментов в крови никаких крупных изменений, кроме увеличения уровня щелочной фосфатазы, не наблюдалось.



## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Даже при применении в рекомендованных дозах торасемид может повлиять на реакцию пациента и оказывать существенное негативное влияние на способность управлять автотранспортом или выполнять работу с механизмами. Это во многом касается начала лечения, увеличение дозы препарата, замены лекарственного средства или назначения сопутствующей терапии. Поэтому во время применения препарата необходимо быть очень осторожным при управлении автотранспортом или другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Данные относительно влияния торасемида на эмбрион и плод человека отсутствуют. В экспериментах на животных было показано репродуктивная токсичность торасемида. Торасемид проникает через плацентарный барьер. В связи с вышеизложенным торасемид применяется в период беременности только по жизненным показаниям и в минимальной эффективной дозе. Диуретики непригодны для стандартной схемы лечения артериальной гипертензии или отеков у беременных, поскольку они способны снижать перфузию плацентарного барьера и вызывать токсическое воздействие на внутриутробное развитие плода. Если торасемид применяется для лечения беременных с сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью, то необходимо проводить тщательный мониторинг уровня за электролитов и гематокрита, а также развития плода.

*Период лактации.* В настоящее время не установлено, проникает торасемид в грудное молоко у животных или человека. Нельзя исключить риск для новорожденных / младенцев. Поэтому применения препарата в период лактации противопоказано. Если необходимо применять торасемида в этот период, то кормление грудью следует прекратить.

*Фертильность.* Исследований влияния торасемида на фертильность человека не проводили. В эксперименте на животных не было выявлено такого воздействия.

## **Способ применения и дозы**

Таблетки предназначены для перорального применения. Таблетки следует принимать не разжевывая и не измельчая, независимо от приема пищи и от времени суток, запивая небольшим количеством жидкости.

Отеки, связанные с застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями почек или печени.

Терапию начинают с дозы 5 мг торасемида в сутки. Обычно эта доза считается поддерживающей. Если лечение не является достаточно эффективным, дозу можно увеличить до 20 мг торасемида в сутки в зависимости от тяжести заболевания. В отдельных случаях суточную дозу торасемида можно увеличить до 40 мг.

В случае отека, связанного с циррозом печени, торасемид совместно применяют с препаратами-антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. Данных о однократного приема доз более 40 мг нет.

### *Гипертензия.*

Начальная доза обычно составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Если такой режим дозирования не обеспечивает необходимого снижения артериального давления через 4-6 недель, дозу необходимо увеличить до 10 мг 1 раз в сутки.

В случае необходимости следует применять комплексную терапию с другими гипотензивными средствами к достижению необходимого эффекта.

### *Пациенты пожилого возраста*

Корректировать дозу не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

### *Педиатрическая популяция.*

Безопасность и эффективность применения препарата Бритомар детям не установлена.

## **Дети**

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют, поэтому не рекомендуется назначать пациентам этой возрастной категории.

## **Передозировка**

До сих пор явлений передозировки в результате применения препарата Бритомар отмечено не было. В случае передозировки возможно усиление побочных реакций (обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, гемоконцентрация, нарушения со стороны пищеварительного тракта, возможны сонливость, потеря сознания, сердечно-сосудистая недостаточность). В случае передозировки

необходимо терапия, направленная на поддержание водно-электролитного баланса.

Гемодиализ не ускоряет выведение препарата.

### **Побочные реакции**

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

*Метаболические и алиментарные расстройства.*

Нечасто гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, полидипсия.

Неизвестно: усиление метаболического алкалоза, гипертриглицеридемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головокружение, головная боль, сонливость.

Нечасто судороги нижних конечностей (особенно в начале лечения).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Нечасто экстрасистолия, сердцебиение, тахикардия, покраснение лица.

Неизвестно: кардиальная и церебральная ишемия, стенокардия, острый инфаркт миокарда.

*Со стороны дыхательной системы.*

Нечасто носовые кровотечения.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Часто диарея.

Нечасто: боль в животе, метеоризм.

Неизвестно: потеря аппетита, запор, панкреатит.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей.*

Часто увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия.

Нечасто неотложные позывы к мочеиспусканию.

Неизвестно: повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови; при позывах к мочеиспусканию (например, при гипертрофии предстательной железы) повышенное образование мочи может привести к ее задержки и чрезмерного растяжения мочевого пузыря.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Неизвестно: повышение уровня печеночных ферментов.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Неизвестно: кожные реакции (зуд, сыпь, фотосенсибилизация).

*Общие нарушения и изменения в месте введения.*

Нечасто астения, жажда, слабость, утомляемость, повышенная активность, нервозность.

Неизвестно: спутанность сознания, парестезии конечностей, расстройства зрения, шум в ушах, потеря слуха.

*Изменения лабораторных показателей.*

Нечасто: повышение уровня тромбоцитов.

Неизвестно: тромбоцитопения, лейкопения.

Другие побочные реакции могут проявляться в виде тошноты, рвоты, гипергликемии, гиперурикемии, гипокалиемии, гиповолемии, артериальной гипотензии, импотенции, тромбозов шунта, кожных реакций, синкопе.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Феррер Интернациональ, С.А., Испания / Ferrer Internacional, S.A., Spain.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Джоан Бускалла, 1-9, Сант-Кугат-дель-Валлес, 08173 Барселона, Испания / Joan Buscalla, 1-9, Sant Cugat del Valles, 08173 Barcelona, Spain.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).