

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trifas® 200
200 mg tablets
Torasemide

Трифас® 200
200 mg таблетки
Торасемид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>11-1704</u>	<u>13.03.08</u>
Одобрено <u>11 / 15.01.08</u>	

Активно вещество: торасемид(torasemide)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество – вид и количество

1 таблетка съдържа 200 mg торасемид. Съдържащият се в таблетките Трифас® 200 торасемид е в стабилната модификация форма I.

За помощни вещества, вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели, кръгли таблетки с делителна черта под формата на кръст от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Трифас® 200 е показан специално при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс под 20 ml за минута и/или концентрация на серумния креатинин над 6 mg/dl т.е. 530,4 µmol/l)..

За подържане на остатъчното производство на урина при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, а също и при диализа, ако има незначително остатъчно производство на урина (над 200 ml за 24 часа) при наличие на отоци, изливи и/или високо кръвно налягане.

Забележка:

Употребата на Трифас® 200 е показана само при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция, а не при пациенти с нормална бъбречна функция (вж. също т. 4.3).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката трябва да се определи според индивидуалния случай и тежестта на бъбречната недостатъчност.

Лечението трябва да започне с четвърт таблетка Трифас® 200 (еквивалентно на 50 mg торасемид) дневно. В случай на недостатъчно отделяне на урина, тази доза може да се увеличи до половин таблетка Трифас® 200 (еквивалентна на 100 mg торасемид) дневно и до максимум от 1 таблетка (еквивалентна 200 mg торасемид).



Таблетките се разделят лесно чрез разположената на кръст делителна черта.

Таблетките Трифас[®] 200 се приемат без да се дъвчат с достатъчно вода, сутрин. Биологичната наличност на торасемид не зависи от приема на храна.

Забележка:

По време на лечение с Трифас[®] 200 е необходимо внимателно проследяване на пациента от лекар.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Лечението трябва да се провежда с внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като може да се увеличат плазмените нива на torasemide.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага промяната в дозата при пациенти в напреднала възраст. Няма обаче достатъчно проучвания, сравняващи пациенти в напреднала възраст с млади пациенти.

4.3 Противопоказания

Трифас[®] 200 не трябва да се прилагат в случай на:

- свръхчувствителност към лекарственото вещество торасемид, сулфанилурейни или някое от помощните вещества на Трифас[®] 200;
- бъбречна недостатъчност с анурия;
- чернодробна кома или прекома;
- хипотония;
- хиповолемия;
- хипонатриемия, хипокалиемия;
- значителни смущения при уринирането (напр. причинени от хиперплазия на простатата);
- кърмене;
- нормална или само леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс над 30 ml за минута и/или серумен креатинин по-малко от 3,5 mg на децилитър), поради риск от тежка загуба на течности и електролити.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като засега липсва достатъчен клиничен опит, торасемид трябва да се прилага с повишено внимание в случай на:

- подагра;
- аритмии (напр. SA блок, AV блок II или III степен (пълн);
- патологични промени в алкално-киселинното равновесие;
- едновременно лечение с литий, аминогликозиди или цефалоспорини;
- патологични промени в диференциалната кръвна картина (т.е. тромбоцитопения или анемия при пациенти без бъбречна недостатъчност);
- нарушена бъбречна функция, причинена от нефротоксични вещества;
- деца под 12 години;
- креатининов клирънс между 20 ml и 30 ml за минута и/или концентрация на серумния креатинин между 3.5 mg и 6 mg на dl.



Трифас® 200 съдържа лактоза. Ето защо пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, лактазен дефицит или малабсорбция на глюкоза/ галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се имат предвид следните лекарствени взаимодействия:

Торасемид засилва действието на други хипотензивни лекарства, особено на АСЕ-инхибиторите. Ако трябва да се приложат АСЕ-инхибитори, като допълнение или незабавно след лечение с торасемид, това може да доведе до силно спадане на кръвното налягане.

Предизвиканото от торасемид понижаване на калия, може да доведе до зачестяване и засилване на нежеланите реакции при едновременно приложение на дигиталисови препарати.

Торасемид може да отслаби действието на антидиабетните лекарства.

Пробенцид и нестероидните противовъзпалителни лекарства (напр. индометацин, ацетилсалицилова киселина) може да потиснат диуретичното и хипотензивното действие на торасемид.

В случай на лечение с високи дози салицилати, торасемид може да засили токсичния ефект върху централната нервна система.

Особено в случай на лечение с високи дози, торасемид може да засили ототоксичните и нефротоксичните ефекти на аминогликозидните антибиотици (напр. канамицин, гентамицин, тобрамицин), на производните на платината цитостатици, както и нефротоксичните ефекти на цефалоспорините.

Торасемид може също да засили действието на теофилина, както и мускулорелаксиращия ефект на кураре-подобните лекарствени продукти.

Лаксативни лекарства, а също и минерало- и глюкокортикоиди може да засилят предизвиканото от торасемид понижаване на калия.

Едновременното лечение с торасемид и литий може да доведе до увеличаване на серумните концентрации на лития и така да предизвика засилване на действието и нежеланите реакции на лития.

Торасемид може да понижи вазоконстрикторното действие на катехоламините (напр. адреналин, норадреналин).

Едновременното лечение с холестирамин може да затрудни пероралната абсорбция на торасемид и по този начин и желания ефект.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно клиничен опит за ефектите на торасемид върху ембрионалното и феталното развитие у хора.

Опитите с животни показват репродуктивна токсичност. При опити в животни торасемид преминава през плацентата (вж. т. 5.3).

До натрупването на достатъчно данни, торасемид може да се използва по време на бременност само при ясно определена необходимост. В тези случаи трябва да се използва само най-ниската ефективна доза.

Диуретиците не са подходящи за рутинно лечение на хипертония и отоци по време на бременност, защото могат да нарушат перфузията на плацентарната бариера и по



този начин да нарушат и вътреутробното развитие. Ако се налага приложението на торасемид за сърдечна и бъбречна недостатъчност у бременни, електролитите и хематокритът, както и растежът на плода трябва стриктно да се проследяват.

Кърмене

Няма данни за преминаване на торасемид в майчиното мляко при хора или животни. Ето защо приложението на торасемид по време на кърмене е противопоказано (вж. т. 4.3). Ако се налага приложение по време на кърмене, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Даже и при правилна употреба торасемид може да повлияе реактивността до такава степен, че да се засегнат способностите за активно участие в движението по пътищата или работа с машини или работа без стабилна опора.

Това се отнася особено при започване на лечението, увеличаване на дозата или в случаите на замяна на лекарствени продукти или започване на съпътстващо лечение, както и при съчетаване с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани ефекти могат да се появят по време на лечение с Трифас® 200.

За оценка на нежеланите ефекти се приема следната честота:

Много чести: $\geq 10\%$

Чести: $\geq 1\% - < 10\%$

Нечести: $\geq 0.1\% - < 1\%$

Редки: $\geq 0.01\% - < 0.1\%$

Много редки: $< 0.01\%$, включителни изолирани случаи

Метаболизъм/електролити

Чести: влошаване на метаболитна алкалоза. Мускулни крампи (особено в началото на лечението). Увеличена концентрация на пикочната киселина и глюкозата в кръвта, както и на липидите в кръвта (триглицериди, холестерол). Хипокалиемия, в съчетание с диета, бедна на калий, при повръщане, диария, след използване на високи дози лаксативи, както и при пациенти с хронична чернодробна дисфункция.

В зависимост от дозата и продължителността на лечението могат да се проявят нарушен водно-електролитен баланс, особено хиповолемия, хипокалиемия и/или хипонатриемия.

Сърдечно-съдова система

Много редки: в зависимост от хемоконцентрацията могат да се проявят тромбоемболични усложнения, състояния на объркване, както и сърдечни и централни циркулаторни нарушения (включително сърдечна и мозъчна исхемия). Това може да доведе напр. до аритмии, ангина пекторис, остър миокарден инфаркт или синкоп.

Стомашно-чревен тракт

Чести: стомашно-чревни нарушения напр. липса на апетит, стомашна болка, гадене, повръщане, диария, запек), особено в началото на лечението.

Много редки: панкреатит.



Бъбреци и отделителна система

Нечести: увеличени нива на креатинин и урея в кръвта.

При пациенти с нарушена микция (напр. поради хиперплазия на простатата), повишеното образуване на урина може да доведе до ретенция на урина и до преразтягане на пикочния мехур.

Черен дроб

Чести: повишени нива на определени чернодробни ензими (гама-ГТ) в кръвта.

Кожа, алергични реакции

Много редки: алергични реакции (напр. пруритус, екзантем, фоточувствителност), тежки кожни реакции.

Кръв и хемопоетична система

Много редки: намален брой тромбоцити, еритроцити и/или левкоцити.

Общи

Чести: главоболие, замаяност, умора, слабост (особено в началото на лечението).

Нечести: ксеростомия, парестезии.

Много редки: нарушения в зрението, шум в ушите, загуба на слух.

Забележки

При продължително лечение трябва редовно да се проследява електролитния баланс, особено серумния калий.

На определени интервали трябва да се проследяват и нивата на глюкозата, пикочната киселина, креатинина и липидите.

Тъй като може да се очаква повишение на кръвната захар се препоръчва близък контрол на въглехидратния метаболизъм при пациенти с латентен или манифестен диабет. Кръвните клетки (еритроцити, левкоцити, тромбоцити) също трябва да се проследяват на редовни интервали.

Особено в началото на лечението и при пациенти в напреднала възраст, трябва да се обърне внимание на всеки признак за загуба на еритроцити и хемоконцентрация.

4.9 Предозиране

а) Симптоми на интоксикация

Не е известна специфична картина на интоксикация. Предозирането може да причини интензивна диуреза, включително и риск от загуба на течности и електролити, понякога сънливост, аменция, симптоматична хипотония, циркулаторен колапс или гастро-интестинални симптоми.

б) Лечение на интоксикацията

Специфичен антидот не е известен. По принцип симптомите на интоксикация изчезват като се намали дозата или се спре лечението и едновременно с това се извърши субституиране на течностите и електролитите (необходимо е да се изследват).

Торасемид не е диализабилен и поради това хемодиализата не увеличава елиминацията.

Лечение при хиповолемия: обемно заместване.



Лечение при хипокалиемия: заместване с калий.

Лечение при циркулаторен колапс: антишоково положение, ако е необходимо – антишоково лечение.

Спешни мерки при анафилактичен шок:

При поява на първите симптоми (напр. кожни реакции, като уртикария или зачервяване, неспокойствие, главоболие, изпотяване, гадене, цианоза):

- осигурете интравенозен път съответно;
- освен стандартните спешни процедури, поставете глава и гръдния кош в ниско положение, почистете дихателните пътища и обдишвайте с кислород;
- ако е необходимо се предприемат допълнителни спешни мерки (включително приложение на адреналин, обемозаместителна терапия, глюкокортикоиди).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бримкови диуретици, салуретик

АТС код: C03 CA04

Торасемид притежава салуретичен ефект, който се основава на потискане на бъбречната реабсорбция на натрий и хлор в асцендентното рамо на бримката на Хенле.

При хора диуретичният ефект бързо достига своя максимум през първия час и съответно 2рия –3тия час след i.v. и перорално приложение и продължава до 12 часа. При здрави доброволци е наблюдавано засилване на диурезата, пропорционално на логаритъма на дозата ("мощна активност", "high-ceiling activity"), при дози в рамките на 5-100 mg. Засилване на диурезата може също да се получи в случай на недостатъчно действие на други диуретици (например тиазиди или действащите в дисталните тубули калийсъхраняващи), напр. при пациенти с увредена бъбречна функция.

При пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност, торасемид повлиява отоците и понижава повишеното артериално налягане.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

След перорален прием, торасемид се абсорбира бързо и почти напълно, максималните серумни нива се достигат до 1-2 часа.

Бионаличността е около 80-90 %; при предполагаема пълна резорбция, ефектът на първо преминаване през черния дроб достига максимално 10-20 %.

Недвусмисленият резултат от данните от две проучвания показва, че въпреки че (зависимата от времето) скорост на резорбция на торасемид намалява след прием на храна (по-ниска C_{max} , както и повишени стойности на t_{max}), общата резорбция на торасемид не се повлиява от приема на храна.

Повече от 99% от торасемид се свързват с плазмените протеини, метаболитите M1, M3 и M5 се свързват съответно в 86%, 95% и 97%. Наблюдаваният обем на разпределение (V_z) е 16 l.

Метаболизъм



При хората торасемид се трансформира в три метаболита М1, М3 и М5. Няма данни за съществуването на други метаболити. Метаболитите М1 и М5 се получават чрез постепенно оксидиране на метиловата група на фениловия пръстен до карбоксилна киселина, а метаболитът М3 чрез хидроксилиране на пръстена.

Метаболитите М2 и М4, които се откриват в изпитвания при животни, не се откриват при хората.

Торасемид и неговите метаболити се характеризират с дозо-зависима линейна кинетика, т.е. максималната серумна концентрация и площите под кривите на серумните нива нарастват пропорционално с увеличаването на дозата.

Елиминиране

При здрави индивиди терминалното време на полуживот ($t_{1/2}$) на торасемид и неговите метаболити е 3-4 часа. Общият клирънс на торасемид е от порядъка на 40 ml/min, бъбречния клирънс е приблизително 10 ml/min.

При здрави доброволци, приблизително 80% от приетата доза се открива в урината под формата на торасемид и метаболитите му в следното средно процентно съдържание: торасемид - приблизително 24%, метаболит М1 - приблизително 12%, метаболит М3 - приблизително 3%, метаболит М5 - приблизително 41%. Основният метаболит М5 не притежава диуретичен ефект; приблизително общо 10% от фармакодинамичното действие се дължи на активните метаболити М1 и М3.

При бъбречна недостатъчност, общият клирънс и времето на полу-елиминиране на торасемид остават непроменени, времето на полуелиминиране на М3 и М5 се удължава. Въпреки това фармакодинамичното действие остава непроменено, времето на действие не се повлиява от степента на бъбречната недостатъчност. Торасемид и неговите метаболити се излъчват в незначителна степен чрез хемодиализа или хемофилтрация.

При пациенти с нарушена бъбречна функция или сърдечна недостатъчност, времето на полу-елиминиране на торасемид и метаболита М5 е леко удължено, а количествата на веществата, излъчени с урината, отговарят на тези при здрави хора.

Следователно не може да се очаква кумулиране на торасемид и неговите метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Опитите с животни за фармакология на безопасността, хронична токсичност, мутагенност и канцерогенност не дават данни за по-висок риск при приложение у хора.

В проучвания за репродуктивна токсичност, няма данни за тератогенни ефекти у плъхове. Независимо от това, при високи дози у бременни зайци и плъхове се наблюдават токсични ефекти за плода и майката. При плъхове не е демонстрирано преминаването на торасемид през плацентата. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон К25, кросповидон, магнезиев стеарат (Ph. Eur.) (расителен)



6.2 Несъвместимости

Не приложимо

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Трифас® 200 е 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка: блистер от прозрачен, твърд PVC филм, запечатан с алуминиево фолио.

Вторична опаковка: кутия

Листовка: информация за пациента.

Оригиналната опаковка съдържа 20 таблетки

Оригиналната опаковка съдържа 30 таблетки

Оригиналната опаковка съдържа 100 таблетки

Болничната опаковка съдържа 200 таблетки (2 x 100)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7.ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

1611 Люксембург

8.НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020613

9.ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.07.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2005 г.

