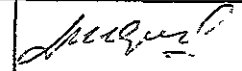


622/11.06.2002



## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Trifas<sup>®</sup> 10 Ampoules / Трифас<sup>®</sup> 10 ампули

Trifas<sup>®</sup> 20 Ampoules / Трифас<sup>®</sup> 20 ампули

### 2. Количествен и качествен състав

Фармацевтично активна съставка – вид и количество

*Trifas<sup>®</sup> 10 ампули*

1 ампула съдържа 10.631 mg torasemide sodium, еквивалентен на 10 mg torasemide в 2 ml инжекционен разтвор.

*Trifas<sup>®</sup> 20 ампули*

1 ампула съдържа 21.262 mg torasemide sodium, еквивалентен на 20 mg torasemide в 4 ml инжекционен разтвор.

### 3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор в ампули с място за счупване.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Терапевтични показания

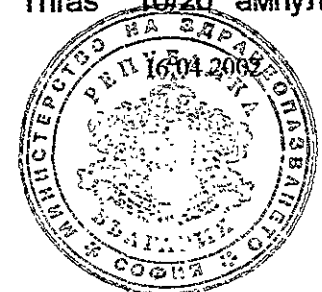
Лечение на отоци и/или изливи, причинени от сърдечна недостатъчност, ако се изисква интравенозно лечение (напр. белодробен оток, причинен от остра сърдечна недостатъчност).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне с еднократна доза от 2 ml Trifas<sup>®</sup> 10/20 ампули (еквивалентни на 10 mg torasemide) дневно. В случай на недостатъчен ефект, тази доза може да се увеличи до 4 ml Trifas<sup>®</sup> 10/20 ампули (еквивалентни на 20 mg torasemide) дневно, приложени като еднократна доза. Ако ефектът е все още недостатъчен, временно (за не повече от 3 дни) може да се опита лечение, като се използват до 8 ml Trifas<sup>®</sup> 10/20 ампули (еквивалентни на 40 mg torasemide) дневно.

Остър белодробен оток

В случай на остър белодробен оток, лечението трябва да започне с интравенозно приложение на единична доза от 4 ml Trifas<sup>®</sup> 10/20 ампули



(еквивалентни на 20 mg torasemide). В зависимост от успеха на лечението тази доза може да се повтори през интервали от 30 минути. Приложението за 24 часа не трябва да надхвърли максимална доза от 20 ml Trifas® 10/20 ампули (еквивалентни на 100 mg torasemide).

Начин и продължителност на лечението:

Инжекционният разтвор трябва да се прилага бавно интравенозно.

Не е за интраартериално приложение!

В случай на продължително лечение, интравенозното приложение трябва рано да се замени с перорално, защото torasemide не трябва да се дава интравенозно за повече от една седмица.

#### 4.3 Противопоказания

Trifas® 10/20 ампули не трябва да се прилага в случай на:

- известна свръхчувствителност към torasemide или вещества с подобна структура (сулфанилурейни продукти);
- хипотония;
- бъбречна недостатъчност, свързана с анурия;
- тежки чернодробни увреждания, свързани със засягане на съзнанието (чернодробна кома или прекома);
- хиповолемия;
- хипонатриемия, хипокалиемия;
- значителни смущения при уринирането (т.е. причинени от хипертрофия на простатата);

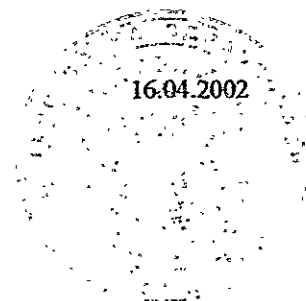
Тъй като засега липсва достатъчен клиничен опит, torasemide не трябва да се прилага в случай на:

- подагра;
- сърдечна стимулация и проводни нарушения от висока степен (т.е. SA блок, втора степен или пълен атриовентрикуларен блок);
- патологични промени в алкално-киселинното равновесие;
- едновременно лечение с литий, аминогликозиди или цефалоспорици;
- 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.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### *Лабораторни изследвания*

В случай на продължително лечение с torasemide, трябва редовно да се изследват електролитите, особено серумните нива на калия.



Освен това през редовни интервали трябва да се изследват кръвните нива на глюкозата, пикочната киселина, креатинина и липидите (вижте Нежелани реакции).

Тъй като в индивидуални случаи не може да се изключи повишаване на нивата на кръвната захар, препоръчва се внимателен контрол на въглехидратния метаболизъм при пациенти с латентен или изявен захарен диабет.

Освен това през редовни интервали трябва да се изследва кръвната картина (еритроцити, левкоцити, тромбоцити).

#### Лечение на анафилактичен шок

По принцип следните процедури са препоръчителни:

При поява на първите симптоми (прекомерно потене, гадене, цианоза)  
– осигурете интравенозен път съответно.

Освен стандартните спешни процедури:

- поставете глава/гърден кош в ниско положение
- почистете дихателните пътища

#### *Спешно медикаментозно лечение*

*Незабавно:* адреналин i.v.

Разредете 1ml от готов разтвор на адреналин (1:1000) за да получите 10ml или използвайте предварително напълнена спринцовка с адреналин (1:10000) и първоначално инжектирайте 1ml от този разтвор ( $\equiv$  0.1 mg адреналин) като следите пулса и кръвното налягане (Внимание: нарушения на сърдечния ритъм). Приложението на адреналин може да се повтори.

*Следваща стъпка:* обемно заместване i.v.,

напр. плазма-заместващи разтвори, човешки серумен албумин, тотален електролитен разтвор.

*Следваща стъпка:* Глюкокортикоиди i.v.,

Напр. 250-1000 mg преднизолон (или еквивалентно количество от производно).

Приложението на глюкокортикоиди може да се повтори.

При деца приложените количества адреналин и глюкокортикоиди трябва да се намалят в зависимост от възрастта и телесното тегло.

Трябва да се има предвид и друго лечение, т.е. изкуствено дишане, подаване на кислород, антихистамини.

Пациентите трябва да се наблюдават в интензивни отделения. По-нататъшното лечение зависи от състоянието на пациента.



#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Toraseмide засилва действието на други хипотензивни лекарства, особено на АСЕ-инхибиторите. Ако трябва да се приложат АСЕ-инхибитори, като допълнение или незабавно след лечение с toraseмide, може да се предизвика силно спадане на кръвното налягане.

Предизвиканото от toraseмide понижаване на калия, може да доведе до зачестяване и засилване на нежеланите реакции, когато едновременно се прилагат дигиталисови препарати.

Toraseмide може да отслаби действието на антидиабетните лекарства.

Probenecid и нестероидните противовъзпалителни лекарства може да потиснат диуретичното и хипотензивното действие на toraseмide.

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

Особено в случай на лечение с високи дози, toraseмide може да засили ото- и нефротоксичните ефекти на аминогликозидните антибиотици и производните на платината цитостатици.

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

Лаксативни лекарства както и минерало- и глюкокортикоиди може да засилят предизвиканото от toraseмide понижаване на калия.

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

Toraseмide може да понижи вазоконстрикторното действие на катехоламините

#### 4.6 Бременност и кърмене

Toraseмide трябва да се прилага само при абсолютна необходимост и след щателна медицинска преценка на съотношението полза/риск. Засега липсва достатъчен клиничен опит за приложението на лекарството по време на бременност.



По време на лечението новородените не трябва да се кърмят, защото не е известно дали *torasemide* се излъчва с кърмата.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Даже и при правилна употреба *torasemide* 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 лекарствените продукти или започване на съпътстващо лечение, както и при съчетаване с алкохол.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *Сърдечносъдова система / воден и електролитен баланс*

В зависимост от дозата и продължителността на лечението могат да възникнат нарушения във водния и електролитния баланс, предимно хиповолемия, хипокалиемия и/или хипонатриемия. Рядко може да възникне метаболитна алкалоза.

Особено когато започва лечението, понякога може да се появят главоболие, замаяност, умора, слабост, мускулни спазми.

Особено в случай на тежка загуба на течности и електролити, причинена от твърде засилено отделяне на урина, може да възникнат хипотония, нарушения в ориентацията, както и индивидуални случаи на тромбоза, миокардна и мозъчна исхемия, които е възможно да доведат до сърдечна аритмия, стенокардия, остър инфаркт на миокарда и синкоп.

##### *Стомашно-чревен тракт*

Могат да възникнат понякога стомашно-чревни смущения (напр. загуба на апетит, стомашна болка, гадене, диария, запек). В изолирани случаи може да възникне панкреатит.

##### *Бъбречна и пикочо-полова система*

При пациенти със затруднено уриниране (т.е. вследствие на патологично уголемяване на простатата), засиленото образуване на урина може да доведе до задръжка на урината и напрежение на пикочния мехур.

Рядко може да възникнат повишения на концентрациите на креатинин и урея в кръвта.

##### *Метаболизъм*

Има случайни съобщения за повишени нива на пикочна киселина и глюкоза в кръвта, както и за повишени нива на липидите (триглицериди, холестерол) в кръвта.

##### *Черен дроб*

Trifas 10/20 amp.  
Based on SPC January 2001  
Created by: Dr. Aneta Sokolova

Page 5



Понякога са наблюдавани повишени нива на някои чернодробни ензими ( $\gamma$ -GT).

#### *Кръв*

В редки случаи може да възникнат намаления в броя на тромбоцитите, еритроцитите и/или левкоцитите.

#### *Кожа и реакции на свръхчувствителност*

Алергични реакции (т.е. пруритус, екзантема, фоточувствителност) възникват рядко.

В случай на интравенозно приложение, в индивидуални случаи може да възникнат остри или даже фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактичен шок), които да изискват съответните неотложни мерки (вижте точка 4.4). В изолирани случаи може да се наблюдават тежки алергични реакции.

#### *Други*

Редки случаи на сухота в устата и парестезия, индивидуални случаи на зрителни нарушения. В изолирани случаи може да се наблюдават шум в ушите или загуба на слуха.

#### Специални предупреждения

По време на лечението с torasemide се изисква през редовни интервали да се изследват серумните нива на натрий, калий, креатинин и урея, както и кръвната захар и кръвната картина. Особено при пациенти с повишени нива на липидите в кръвта, редовно трябва да се изследват нивата на холестерола и триглицеридите. (Справка - лабораторни изследвания, вижте точка 4.4).

### **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).

#### Балансиране на електролитните нарушения

##### **1. В случай на хипокалиемия**



Разтвор на калиев хлорид, напр. 7.4% разтвор на калиев хлорид (1 моларен) в случай на алкалоза; 10.01 % разтвор на калиев хидрогенкарбонат (1 моларен) в случай на ацидоза, във всеки случай прибавен към разтвор носител.

Перорално субституиране

Например сашета, съдържащи гранули калиев хлорид в случай на алкалоза, ефервесцентни таблетки, съдържащи калиев хидрогенкарбонат/цитрат в случай на ацидоза. (Внимание! При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност субституирането с калий може да причини хиперкалиемия!)

## 2. В случай на хипонатриемия

Разтвор на натриев хлорид, напр. 5.8% разтвор на натриев хлорид (1 моларен) или в случай на съпътстваща ацидоза разтвор на натриев хидрогенкарбонат, напр. 8.4 % разтвор на натриев бикарбонат (1 моларен), във всеки случай прибавен към разтвор носител.

## 5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.5 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бримжови диуретици, мощни диуретици,  
Сулфонамиди, прости  
АТС код: C03CA04

Torasemide 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 2<sup>рия</sup> – 3<sup>тия</sup> 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 ("Мощно действие"), при дози в рамките на 5-100 mg. Засилване на диурезата може също да се получи в случай на недостатъчно действие на други диуретици (напр. тиазиди, действащи в дисталните тубули), т.е. при пациенти с увредена бъбречна функция.

Вследствие на тези свойства, torasemide повлиява отоците. В случай на сърдечна недостатъчност, torasemide подобрява симптоматиката, като подобрява и миокардната функция посредством понижаване на пред и следнатоварването.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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



### *Метаболизъм*

При хората torasemide се трансформира в три метаболита М 1, М 3 и М 5. Няма данни за съществуването на други метаболити. Метаболитите М 1 и М 5 се получават чрез постепенно оксидиране на метиловата група на фениловия пръстен до карбоксилна киселина, а метаболитът М 3 чрез хидроксилиране на пръстена.

Метаболитите М 2 и М 4, които се откриват в изпитвания при животни, не се откриват при хората.

Torasemide 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.

### *Излъчване*

При здрави индивиди терминалното време на полуелиминиране ( $t_{1/2}$ ) на torasemide и неговите метаболити е 3-4 часа. Общият клирънс на torasemide 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 torasemide и метаболитите му в следното средно процентно съдържание: torasemide - приблизително 24%, метаболит М 1 - приблизително 12%, метаболит М 3 - приблизително 3%, метаболит М 5 - приблизително 41%. Основният метаболит М 5 не притежава диуретичен ефект; приблизително общо 10% от фармакодинамичното действие се дължи на активните метаболити М 1 и М 3.

В случай на бъбречна недостатъчност, общият клирънс и времето на полуелиминиране на torasemide остават непроменени, времето на полуелиминиране на М 3 и М 5 се удължава. Въпреки това фармакодинамичното действие остава непроменено, времето на действие не се повлиява от степента на бъбречната недостатъчност. Torasemide и неговите метаболити се излъчват в незначителна степен чрез хемодиализа или хемофилтрация.

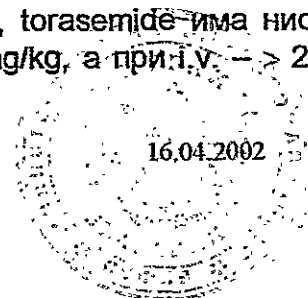
При пациенти с нарушена бъбречна функция или сърдечна недостатъчност, времето на полу-елиминиране на torasemide и метаболита М 5 е леко удължено, а количествата на веществата, излъчени с урината, отговарят на тези при здрави хора.

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### *Остра токсичност*

Според резултатите от изпитвания за остра токсичност, torasemide има ниска токсичност ( $LD_{50}$  при плъхове, мишки при р.о. е  $> 5000\text{mg/kg}$ , а при i.v.  $> 250\text{mg/kg}$ ).





#### *Токсичност при повторни приеми*

Изпитванията за токсичност при продължителен прием (torasemide е бил приеман перорално за 26, 52 и 78 седмици) показват дозо-зависими морфологични промени в бъбреците (тубуларна дилатация, интерстициален нефрит, интерстициална фиброза), както и повишени урея и креатинин при кучета, когато се надвиши 1.8 mg/kg/ден.

Дози, превишаващи 6 mg/kg/ден при женски плъхове и 10 mg/kg/ден при мъжки плъхове причиняват засилване на тези морфологични промени, както и умерено повишаване в линейна зависимост на ниватата на креатинина и уреята, в сравнение с контролните групи.

Обикновено след спиране на лечението с torasemide, наблюдаваните промени при кучета и плъхове са обратими. Тези промени се причиняват от интензивния диуретичен ефект и от декомпенсираните промени във водния и електролитния обмен при животните.

#### *Канцерогенност*

Изпитванията за канцерогенност не показват неопластични промени при мишки и плъхове. След перорален прием на дози, надвишаващи 6 mg/kg/ден в продължение на 139 седмици, при женските плъхове се появяват дозо-зависими бъбречни тумори (тубулопапиларни аденоми и карциноми). Тези промени се отдават на по-силния диуретичен ефект на torasemide при женските плъхове.

Не се очаква поява на бъбречни тумори след лечение с torasemide при хора, защото диуретичния ефект от специфичните за хората дози е значително по-нисък от този на прекомерните лекарствени дози, приемани от женските плъхове при провеждане на изпитванията за канцерогенност.

#### *Мутагенност*

Испедванията in vitro и in vivo не дават данни за мутагенен потенциал на torasemide.

#### *Репродуктивна токсичност*

Изпитванията при плъхове и зайци не показват тератогенни ефекти. Наблюдаваните ембриотоксични ефекти при тези видове се отдават на ниски дозови режими (2-5 mg/kg телесно тегло дневно).

Няма съобщения за пери- и постнатални токсични ефекти или за повлияване на плодовитостта.

По отношения на употребата при бременни и кърмещи жени има само ограничен опит. Не може да се изключи възможността лекарствената съставка да се излъчва с майчинот мляко.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**



## 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

<i>Trifas</i> <sup>®</sup> 10 Ampoules	
Sodium hydroxide	0.50 mg
Trometamol	0.250 mg
Macrogol 400	225.000 mg
Water for injections	1804.069 mg
Nitrogen	q.s.

<i>Trifas</i> <sup>®</sup> 20 Ampoules	
Sodium hydroxide	0.105 mg
Trometamol	0.500 mg
Macrogol 400	450.000 mg
Water for injections	3608.138 mg
Nitrogen	q.s.

## 6.2 Физико-химични несъвместимости

*Trifas*<sup>®</sup> 10/20 Ampoules не трябва да се вливат смесени в инжекция или инфузия, заедно с други лекарства.

## 6.3 Срок на годност

Срокът на годност на *Trifas*<sup>®</sup> 10/20 Ampoules е 4 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Няма

## 6.5 Данни за опаковката

<i>Trifas</i> <sup>®</sup> 10/20 Ampoules	
Първична опаковка:	етикетирана 2 или 4 ml ампула от прозрачно стъкло
Вторична опаковка:	кутия
Листовка:	информация за пациента.

Оригиналната опаковка съдържа 5 ампули

Болничната опаковка съдържа 25 ампули

## 6.6 Препоръки при употреба

Указания за използване на ампулите с място за счупване:

Не е необходимо да срязвате ампулата!

Цветната точка е в горната част.

Оставете разтвора да изпълни долната част, като почуквате или разклащате.


*Trifas* 10/20 amp.

Page 10

Based on SPC January 2001

Created by: Dr. Aneta Sokolova

16.04.2002



Дръжте ампулата леко наклонена с цветната точка в горната част.  
Счупете заострения край.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

BERLIN-CHEMIE AG (Menarini Group)  
Glienicker Weg 125  
D - 12489 Berlin  
Тел. : 6707 – 0 (централа)  
Факс: 6707-2120

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

*Trifas<sup>®</sup> 10 Ampoules:*  
*Trifas<sup>®</sup> 10 Ampoules:*

**9. Дата на първото разрешение за употреба**

*Trifas<sup>®</sup> 10 / 20 Ampoules*

**10. Дата на актуализация на текста**

Март 2002