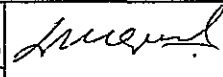


82
24.04.02.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1-5694(23.02.02)	
622/11.08.2002	

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Trifas® 200 Infusion solution / Трифас® 200 разтвор за инфузия

2. Количествен и качествен състав

Фармацевтично активна съставка – вид и количество
1 ампула от 20 ml разтвор за инфузия съдържа 212.62 mg torasemide sodium, еквивалентен на 200 mg torasemide.

3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия в ампули с място за счупване.

4. Клинични данни

4.1 Показания

За подържане на (остатъчното) производство на урина при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 20 ml/min и/или серумен креатинин под 6 mg/dl), а също и при пациенти на 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 Trifas® 200 / Trifas® 200 Infusion solution е показана само при пациенти страдащи от тежко увредена бъбречна функция, а не при пациенти с нормална бъбречна функция.

4.2 Дозировка и начин на употреба

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

Лечението трябва да започне с 5 ml Trifas® 200 Infusion solution (еквивалентни на 50 mg torasemide) дневно, приложен посредством перфузор. В случай на недостатъчно отделяне на урина, тази доза може да се увеличи до 10 и максимално до 20 ml Trifas® 200 Infusion solution дневно, като се влива i.v. за един час дневно (еквивалентни на 100 - 200 mg torasemide).
Останалата част от разтвора трябва да се изхвърли.



Trifas[®] 200 Infusion solution трябва да се прилага бавно i.v., по принцип с помощта на перфузор. Не трябва да се превишава скорост на вливане от 0.4 ml Trifas[®] 200 Infusion solution (еквивалентни на 4 mg torasemide) за минута.

Ако е необходимо Trifas[®] 200 Infusion solution може да се разрежи с други разтвори (Вижте също т. 6.2).

Вливайте сместа незабавно!
Вливайте само бистри разтвори!
Не е за интраартериално приложение!

В случай на продължително лечение, трябва рано интравенозното приложение да се замени с перорално, защото Trifas[®] 200 Infusion solution не трябва да се дава интравенозно за повече от една седмица.

Специално предупреждение:

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

4.3 Противопоказания

Trifas[®] 200 Infusion solution не трябва да се прилагат в случай на:

- известна свръхчувствителност към torasemide или вещества с подобна структура (сулфанилурейни продукти), както и към помощните вещества
- 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);
- нормална или само леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс над 30 ml за минута и/или концентрация на серумния креатинин по-ниска от 3.5 mg на dl), защото съществува риск от прекомерна загуба на вода и електролити.

Тъй като засега липсва достатъчен клиничен опит, Trifas[®] 200 Infusion solution не трябва да се прилагат 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;
- креатининов клирънс между 20 ml и 30 ml за минута и/или концентрация на серумния креатинин между 3.5 mg и 6mg на dl.
- деца под 12 години.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Лекарството е показано само при пациенти, страдащи от тежко увредена бъбречна функция, но не и при пациенти с нормална бъбречна функция (вижте т. 4.3).

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)

- спрете инжекцията / инфузията, оставете канюлата във вената
- 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 (= 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 аминокликозидните 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, а също и минерало- и глюкокортикоиди може да засилят предизвиканото от torasemide понижаване на калия.

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

Torasemide може да понижи вазоконстрикторното действие на катехоламините.

4.6 Бременност и кърмене

Torasemide 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

Trifas 200 Ifus.
Based on SPC January 2001

Page 5



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

Понякога са наблюдавани повишени нива на някои чернодробни ензими (γ -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

Trifas 200 Ifus.
Based on SPC January 2001

Page 6



а) Симптоми 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

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бримкови 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^{рия} – 3^{тия} 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), напр. при пациенти с увредена бъбречна функция.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

Повече от 99% от tolasemide 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 tolasemide се трансформира в три метаболита M 1, M 3 и M 5. Няма данни за съществуването на други метаболити. Метаболитите M 1 и M 5 получават чрез постепенно оксидиране на метиловата група на фениловия пръстен до карбоксилна киселина, а метаболитът M 3 чрез хидроксилиране на пръстена.

Метаболитите M 2 и M4 , които се откриват в изпитвания при животни, не се откриват при хората.

Tolasemide 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 tolasemide и неговите метаболити е 3-4 часа. Общият клирънс на tolasemide 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 tolasemide и метаболитите му в следното средно процентно съдържание: tolasemide - приблизително 24%, метаболит M 1 - приблизително 12%, метаболит M 3 - приблизително 3%, метаболит M 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 полу-елиминиране 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.

Бионаличност

Бионаличността е приблизително 80-90 %; при предполагаема пълна абсорбция, *first-pass* ефектът достига максимално 10-20%. Недвусмисленият резултат от данните от две изпитвания показва, че след прием на храна, (зависимата от времето) скорост на абсорбция на *torasemide* всъщност се понижава (по-ниски стойности на C_{max} , както и на t_{max}), въпреки че общата абсорбция на *torasemide* не се повлиява от приема на храна.

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 > 5000mg/kg, а при i.v. – > 250 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. Това се отнася също и за високите дози, които се прилагат в случай на тежка бъбречна недостатъчност, тъй като при такива пациенти само 1-2% от дозата навлизат в лумена на тубулите, в сравнение с 20-25% в случаите на пациенти със здрави бъбреци.

Мутагенност

Изследванията *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 майчиното мляко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium hydroxide	0.85 mg
Trometamol	1.00 mg
Macrogol 400	2250.00 mg
Water for injections	17935.38 mg
Nitrogen	q.s.



6.2 Физико-химични несъвместимости

При употребата на Trifas® 200 Infusion solution се гарантира съвместимостта със следните разтвори: според изискванията, съдържанието на Trifas® 200 Infusion solution може да се разрежда с 30 ml, 125 ml, 250 ml или 500 ml 0.9% изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза.
Trifas® 200 Infusion solution не трябва да се влива заедно с други лекарства.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Trifas® 200 Infusion solution е 3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка:	етикетирана 20 ml ампула от прозрачно стъкло
Вторична опаковка:	кутия
Листовка:	информация за пациента.

Оригиналната опаковка съдържа 5 ампули

6.6 Препоръки при употреба

Указания за използване на ампулите с място за счупване:
Не е необходимо да режете ампулата!
Цветната точка е в горната част.
Оставете разтвора да заеме долната част, като почуквате или разклащате.
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® Infusion solution:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Trifas® Infusion solution:

10. Дата на актуализация (частична) на текста

Март 2002 г.

