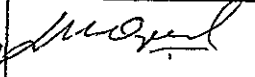


82  
14.04.2002

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5623/23.02.02	
622/11.06.2002	

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Trifas® 200 / Трифас® 200

### 2. Количествен и качествен състав

Фармацевтично активна съставка – вид и количество

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

### 3. Лекарствена форма

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

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Trifas® 200 е показан специално при пациенти със силно понижена бъбречна функция (креатининов клирънс под 20 ml за минута и/или концентрация на серумния креатинин над 6 mg на dl).

За подържане на (остатъчното) производство на урина при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 20 ml/min и/или концентрация на серумния креатинин над 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.

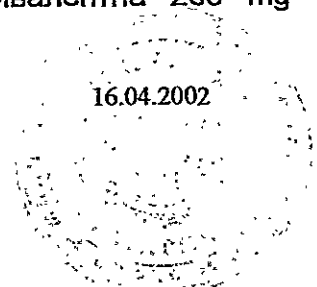
Забележка:

Употребата на Trifas® 200 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 четвърт таблетка Trifas® 200 (еквивалентна на 50 mg torasemide) дневно. В случай на недостатъчно отделяне на урина, тази доза може да се увеличи до половин таблетка Trifas® 200 (еквивалентна на 100 mg torasemide) дневно и до максимум от 1 таблетка (еквивалентна 200 mg torasemide).



Таблетките Trifas® 200 трябва да се приемат цели с достатъчно вода, сутрин. Биологичната наличност на torasemide не зависи от приема на храна.

Разделянето на таблетките се улеснява от разположената на кръст делителна черта.

Забележка за разделянето на таблетките:

Таблетките може лесно да се разделят на две или четири части, което дава възможност дозировката да е в съответствие с нуждите.

Поставете таблетките върху твърда повърхност.

Натиснете с двата палеца отляво и отдясно на делителната черта.

Така се получава желаното разделяне.

Специално предупреждение:

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

#### 4.3 Противопоказания

Trifas® 200 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 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, аминокликозиди 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/гръден 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**

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

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

Torasemide може да отслаби действието на антидиабетните лекарства.

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

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

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

Torasemide 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.

Едновременното лечение с cholestyramine може да затрудни пероралната абсорбция на torasemide и по този начин и желаните ефекти.

#### **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 tabl. 200mg  
Based on: SPC January 2001



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 ( $\gamma$ -ГТ).

#### *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**

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<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), напр. при пациенти с увредена бъбречна функция. При пациенти с тежка до терминална бъбречна недостатъчност, torasemide повлиява отоците и понижава повишеното артериално налягане.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция и разпределение*

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

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 ( $V_d$ ) е 16 l.

### *Метаболизъм*

При хората torasemide 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.

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 M 1 - приблизително 12%, метаболит M 3 - приблизително 3%, метаболит M 5 - приблизително 41%. Основният метаболит M 5 не притежава диуретичен ефект; приблизително общо 10% от фармакодинамичното действие се дължи на активните метаболити M 1 и M 3.





В случай на бъбречна недостатъчност, общият клирънс и времето на полу-елиминирание на torasemide остават непроменени, времето на полуелиминирание 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-елиминирание 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*

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 майчиното мляко.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Lactose monohydrate	97.0 mg
Microcrystalline cellulose	40.0 mg
Crospovidone	45.0 mg
Polyvidone	12.0 mg
Magnesium stearate	6.0 mg

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

Trifas 200 tabl. 200mg  
Based on: SPC January 2001

Page 10



Таблетките имат срок на годност 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 Препоръки при употреба**

Няма

#### **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 от ЗЛАХМ**

*Trifas<sup>®</sup> 200:*

#### **9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

*Trifas<sup>®</sup> 200:*

#### **10. Дата на (частична) актуализация на текста**

Март 2002 г.

