

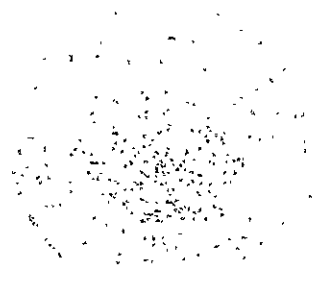
87
25.03 2007г.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI GROUP

Trifas 10/ Trifas COR

Кратка характеристика на продукта



Кратка характеристика на продукта**1. Търговско име на лекарствения продукт**

Trifas[®] Cor / Трифас[®] Кор
Trifas[®] 10 / Трифас[®] 10

2. Количествен и качествен състав

Фармацевтично активна съставка – вид и количество

Trifas[®] Cor

1 таблетка съдържа 5 mg torasemide.

Trifas[®] 10

1 таблетка съдържа 10 mg torasemide.

Съдържащият се в таблетките torasemide е в стабилната модификация форма I.

3. Лекарствена форма

Бели кръгли таблетки с делителна черта от едната страна.

4. Клинични данни**4.1 Терапевтични показания**

Trifas[®] Cor / Trifas[®] 10

Лечение и профилактика на отоци и/или изливи, причинени от сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне с дневен прием на една таблетка Trifas[®] Cor (еквивалентна на 5 mg torasemide). Нормално тази доза трябва да се приема за поддържаща доза.

В случай на недостатъчна ефективност и в зависимост от тежестта на клиничната картина, тази доза може да се увеличи до 4 таблетки Trifas[®] Cor (еквивалентни на 20 mg torasemide) дневно.

Ако нуждата на ден е от 10 mg или повече torasemide, се предлага дозираща форма, съдържаща 10 mg torasemide (Trifas[®] 10). Лечението с 1 таблетка Trifas[®] 10 (еквивалентна на 10 mg torasemide) може да е показано ако нормалната доза от 5 mg torasemide не е достатъчна.

В случаите, когато се взима една таблетка Trifas[®] 10 (еквивалентна на 10 mg torasemide) дневно и в зависимост от тежестта на клиничната картина, тази доза



може да се увеличи до 2 таблетки Trifas® 10 (еквивалентни на 20 mg torasemide) дневно.

Приложение и продължителност на лечението

Trifas® Cor / Trifas® 10

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

Продължителността на лечението зависи от прогресирането на заболяването.

Забележка за разделянето на таблетките:

Таблетките може лесно да се разчупят на две части (делителната черта е от едната страна), което позволява дозирането да се приспособи в съответствие с нуждите.

Поставете таблетките върху твърда повърхност.

Натиснете с двата палеца отляво и отдясно на делителната черта.

Така се получава желаното разделяне.

4.3 Противопоказания

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

- известна свръхчувствителност към torasemide или вещества с подобна структура (сулфанилурейни продукти), или към помощните съставки
- 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 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.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба



Лабораторни изследвания

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

Освен това през редовни интервали трябва да се изследват нивата в кръвта 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/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 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 АСЕ-инхибиторите. Ако трябва да се приложат АСЕ-инхибитори, като допълнение или незабавно след лечение с tolasemide, може да се предизвика силно спадане на кръвното налягане.

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

Tolasemide може да отслаби действието на антидиабетните лекарства.

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

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

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

Tolasemide 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 tolasemide понижаване на калия.

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

Tolasemide може да понижи вазоконстрикторното действие на катехоламините.

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

4.6 Бременност и кърмене

Tolasemide 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 tolasemide се излъчва с кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Даже и при правилна употреба tolasemide 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

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 пикочно-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).

4.8 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 калиев хлорид под формата на гранули 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: C03C A04

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 ("Мощна активност"), 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, действащи в дисталните тубули), напр. 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. След перорален прием антихипертензивното действие на torasemide започва да се проявява бавно през първата седмица от лечението; максималният антихипертензивен ефект се постига приблизително не по-късно от 12 седмици. Torasemide понижава кръвното налягане като понижава периферното съпротивление.

Този ефект се отдава на нормализирането на нарушения електролитен баланс, главно от понижаването на активността на свободните Ca²⁺ йони в клетките на съдовата мускулатура на артериите, които се откриват при пациенти с хипертония. Вероятно това действие понижава засиления контрактилитет, съответен отговор на съдовете към ендогенните контрахиращи вещества, т.е. катехоламините.

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_z) 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 се 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 полуелиминиране на torasemide остават непроменени, времето на полуелиминиране на M 3 и M 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 M 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) скоростта 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.

5.2 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Според резултатите от изпитвания за остра токсичност, torasemide има ниска токсичност (LD50 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.



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

Trifas[®] Cor

Lactose monohydrate 1 H ₂ O	58.0 mg
Maize starch	16.0 mg
Colloidal anhydrous silica	0.6 mg
Magnesium stearate	0.4 – 1.0 mg

Trifas[®] 10

Lactose monohydrate 1 H ₂ O	116.0 mg
Maize starch	32.0 mg
Colloidal anhydrous silica	1.2 mg
Magnesium stearate	0.8 – 2.0 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Trifas[®] Cor е 5 години; срокът на годност на Trifas[®] 10 е 4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Trifas® Cor / Trifas® 10

Първична опаковка: блистер от прозрачен, твърд PVC филм, запечатан с алуминиево фолио.
Вторична опаковка: кутия
Листовка: информация за пациента.

Оригиналните опаковки съдържат 20 таблетки
Оригиналните опаковки съдържат 30 таблетки
Оригиналните опаковки съдържат 50 таблетки
Оригиналните опаковки съдържат 100 таблетки
Болнични опаковки съдържащи 400 таблетки (4x 100)

6.6 Указания за употреба

Вижте 4.2 Дозировка и начин на приложение.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

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

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

Trifas® Cor:
Trifas® 10:

9. Дата на първото разрешение за употреба

Trifas® Cor:
Trifas® 10:

10. Дата на последна редакция на текста

Март 2002 г.

