

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trifas® 10  
10 mg tablets  
Torasemide

Трифас® 10  
10 mg таблетки  
Торасемид

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ 11-1703 13.03.08                          |
| Одобрено: 11 / 15.01.08                          |

Активно вещество: торасемид (torasemide)

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 10 mg торасемид (torasemide).  
Съдържащият се в таблетките торасемид е в стабилната модификация форма I.

За помощните вещества вж. т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бели кръгли таблетки с делителна черта от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне с 5 mg торасемид дневно.

Тази доза обикновено 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 20 mg торасемид дневно.

При недостатъчен ефект от обичайната доза 5 mg торасемид е на ден, може да се назначи лечение с 10 mg торасемид. В тези случаи се приема по 10 mg торасемид дневно и в зависимост от тежестта на състоянието, дозата може да се увеличи до 20 mg торасемид дневно.

Приложение и продължителност на лечението

Таблетките трябва да се приемат без да се дъвчат, с достатъчно вода, сутрин. Биологичната активност на торасемид 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 постига по-лесно разделяне на таблетката.

#### *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 торасемид.

#### *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® 10 не трябва да се прилага в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество торасемид, сулфанилурейни продукти или някое от помощните вещества на Трифас® 10;
- бъбречна недостатъчност с анурия;
- чернодробна кома или прекома;
- хипотония;
- хиповолемия;
- хипонатриемия, хипокалиемия;
- значителни смущения при уринирането (напр. причинени от хиперплазия на простатата);
- кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

- подагра;
- аритмии (напр. SA блок, атриовентрикуларен блок II и III степен);
- 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;
- деца под 12 години.

Трифас® 10 съдържат 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 ACE-инхибиторите. Ако трябва да се приложат ACE-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.

Пробенецид и нестероидните противовъзпалителни лекарства 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 ото- 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 желаните ефекти.

#### **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**





Добре 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® 10.

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 главата 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 2-ия – 3-ия 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.

Вследствие на тези свойства, торасемид води до мобилизация на отоците. В случай на сърдечна недостатъчност, торасемид подобрява симптоматиката, като подобрява и миокардната функция посредством понижаване на пред- и следнатоварването. След перорален прием антихипертензивното действие на торасемид започва да се проявява бавно през първата седмица от лечението; максималният антихипертензивен ефект се постига приблизително не по-късно от 12 седмици. Торасемид понижава кръвното налягане, като понижава вътресъдовия обем, а по-късно и периферното съпротивление.

Този ефект се отдава на нормализирането на нарушения електролитен баланс, главно от подтискането на повишената активност на свободните  $\text{Ca}^{2+}$  йони в клетките на съдовата мускулатура на артериите, които се откриват при пациенти с хипертония. Вероятно това действие понижава засиления контрактилитет и/или отговора на съдовете към ендогенните контрахиращи вещества, напр. катехоламините.

### **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  $\text{C}_{\text{max}}$ , както и повишени стойности на  $t_{\text{max}}$ ), общата резорбция на торасемид не се повлиява от приема на храна.

Почти 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.

### *Елиминация*

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, царевично нишесте, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (Ph. Eur. ) (растителен)

#### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

#### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност на Трифас® 10 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: картонена 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 (4 x 100).

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>**

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**

20020614

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

23.07.2002

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2005 г.

