

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИФАС® 10 (TRIFAS® 10)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями і насічкою для поділу з одного боку. Таблетку можна розділити на дві рівні частини.

Фармакотерапевтична група. Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики.

Код АТХ С03С А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Торасемід діє як салуретик, його дія пов'язана з пригніченням ренальної абсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле. У людини діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму впродовж перших 2-3 годин після внутрішньовенного та перорального застосування відповідно і залишається постійним впродовж майже 12 годин. У здорових добровольців у діапазоні доз 5-100 мг спостерігалось пропорційне логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретика). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад, дистально діючі діуретикитіазидового ряду вже не чинили потрібного ефекту, наприклад, при нирковій недостатності. Завдяки такому механізму дії торасемід призводить до зменшення набряків. У випадку серцевої недостатності торасемід зменшує прояви захворювання та покращує функціонування міокарда за рахунок зменшення пре- та постнавантаження. Після перорального застосування антигіпертензивна дія торасеміду розвивається поступово, починаючи з першого тижня після початку лікування. Максимум антигіпертензивної дії досягається не пізніше, ніж через 12 тижнів. Торасемід знижує артеріальний тиск за рахунок зниження загального периферичного опору судин. Цей вплив пояснюється нормалізацією порушеного електролітного балансу, головним чином, за рахунок зменшення підвищеної активності вільних іонів кальцію у клітинах м'язів артеріальних судин, що було виявлено у пацієнтів, які страждають на артеріальну гіпертензію. Вірогідно, цей вплив знижує підвищену сприйнятливність судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад, катехоламінів.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування торасемід швидко та повністю всмоктується. Пікова концентрація у сироватці крові досягається впродовж 1-2 годин. Біодоступність становить приблизно 80-90 %; за умови повного всмоктування максимальне значення ефекту першого проходження становить 10-20 %. Їжа знижує швидкість (динамічну складову) всмоктування торасеміду (зменшується t_{max} збільшується C_{max}), але не впливає на загальну абсорбцію. Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів M_1 , M_3 , і M_5 – 86 %, 95 %, і 97 % відповідно. Уявний об'єм розподілу (V_z) дорівнює 16 л. У людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів M_1 , M_3 та M_5 . Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти M_1 , M_3 та M_5 утворюються у результаті окислення метальної групи, що знаходиться на фенільному кільці, до карбонової кислоти, метаболіт M_2 утворюється в результаті гідроксилювання кільця. Метаболіти M_2 і M_4 , виявлені у дослідженнях на тваринах, у людини не виявлені. Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація у сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці збільшується пропорційно дозуванню. Кінцевий час напіввиведення ($t_{1/2}$) торасеміду і його метаболітів у здорових людей становить 3-4 години. Загальний кліренс торасеміду становить 40 мл/хв., ренальний кліренс – приблизно, 10 мл/хв. У здорових людей приблизно 80% від введеної дози виводиться у вигляді торасеміду

і його метаболітів із сечею у наступному відсотковому співвідношенні: торасемід – приблизно 24%, метаболіт М₁ – приблизно 12%, метаболіт М₃ – приблизно 3%, метаболіт М₅ – приблизно 41%. Основний метаболіт М₅ діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів М₁ М₃ разом припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення М₃ і М₅ подовжується. Однак фармакодинамічні характеристики залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не впливає. У пацієнтів із порушенням функцій печінки або з серцевою недостатністю період напіввиведення торасеміду і метаболіту М₅ незначно подовжуються, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості, що виводиться у здорових людей, тому накопичення торасеміду і його метаболітів не відбувається. Торасемід та його метаболіти практично не виводяться при гемодіалізі та гемофільтрації.

Клінічні характеристики

Показання.

Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до допоміжних речовин препарату. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Значне порушення сечовипускання, наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози. Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Торасемід підсилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, що може спричинити надмірне зниження артеріального тиску під час їх одночасного застосування. При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретика, може призвести до підвищення або посилення побічної дії обох препаратів. Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів. Пробенциди нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть гальмувати діуретичну та антигіпертензивну дію торасеміду. При лікуванні саліцилатами у високих дозах торасемід може підвищити їх токсичну дію на центральну нервову систему. Торасемід, особливо у високих дозах, може підсилити ототоксичну та нефротоксичну дію етакринової кислоти та аміноглікозидних антибіотиків, наприклад канаміцину, гентаміцину, тобраміцину та цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичну дію цефалоспоринів. Торасемід може підсилювати дію теofilіну, а також вплив курареподібних лікарських засобів. Проносні засоби, а також мінерало- та глюкокортикоїди можуть підсилити втрату калію, зумовлену торасемідом. При одночасному застосуванні торасеміду та препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних дій літію. Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів, наприклад, епінефрину та норепінефрину. При одночасному застосуванні з холестераміном може знижуватися всмоктування торасеміду та, відповідно, його очікувана ефективність.

Особливості застосування.

Перед початком застосування препарату необхідно усунути існуючу гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіповолемію. При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів, які одночасно застосовують глікозиди наперстянки, глюкокортикостероїди, мінералокортикостероїди або проносні засоби. Крім цього, необхідно регулярно контролювати вміст глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Торасемід з особливою обережністю слід застосовувати пацієнтам, які страждають на захворювання печінки, що супроводжуються цирозом печінки та асцитом, оскільки раптові зміни водно-електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми. Терапію із застосуванням торасеміду (як і інших сечогінних засобів) пацієнтам цієї групи необхідно проводити в умовах стаціонару. Для попередження гіпокаліємії та

метаболічного ацидозу препарат слід призначати з препаратами-антагоністами альдостерону або препаратами, що сприяють затримці калію в організмі. Після застосування торасеміду спостерігалися випадки ототоксичності (шум у вухах і втрата слуху), які мали оборотний характер, однак прямого зв'язку із застосуванням препарату не встановлено.

При призначенні діуретиків необхідно ретельно контролювати клінічні симптоми порушення електролітного балансу, гіповолемії, екстраренальної азотемії та інших порушень, що можуть проявлятися у вигляді сухості у роті, спраги, слабкості, в'ялості, сонливості, збудження, м'язового болю або судом, міастенії, гіпотонії, олігурії, тахікардії, нудоти, блювання. Надмірний діурез може стати причиною зневоднення організму, призвести до зниження об'єму циркулюючої крові, тромбоутворення та емболії, особливо у пацієнтів літнього віку.

Пацієнтам з порушеннями водно-електролітного балансу слід припинити застосування препарату та після усунення небажаних ефектів відновити терапію, починаючи з більш низьких доз.

Внаслідок того, що при лікуванні торасемідом може спостерігатися збільшення вмісту глюкози в крові, то у пацієнтів з латентним та явним цукровим діабетом необхідна ретельна перевірка метаболізму вуглеводів. Також слід регулярно контролювати картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Особливо на початку лікування пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів втрати електролітів та згущення крові.

У разі відсутності достатнього клінічного досвіду застосування не слід призначати торасемід при нижченаведених захворюваннях та станах: подагра; аритмії, наприклад, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступенів; патологічні зміни кислотно-лужного метаболізму; супутня терапія з використанням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринових; патологічні зміни картини крові, наприклад, тромбоцитопенія або анемія у пацієнтів без ниркової недостатності; порушення функцій нирок, спричинених нефротоксичними речовинами. Препарат містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкими спадковими хворобами як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні застосовувати даний препарат.

Застосування препарату Трифас®10 таблетки може бути причиною отримання позитивного результату при здійсненні тесту на допінг. Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров'я, якщо препарат Трифас®10 таблетки застосовано неправильно, тобто з метою допінгу, у цьому випадку не можна виключити можливу шкоду для здоров'я.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достовірні дані стосовно впливу торасеміду на ембріон та плід у людини відсутні. В експериментах на тваринах була показана репродуктивна токсичність торасеміду. Торасемід проникає через плацентарний бар'єр. У зв'язку з вищенаведеним торасемід застосовується у період вагітності лише за життєвими показаннями та в мінімально можливій ефективній дозі. Діуретики непридатні для стандартної схеми лікування артеріальної гіпертензії або набряків у вагітних, оскільки вони здатні знижувати перфузію плацентарного бар'єру і спричиняти токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовується для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня електролітів та гематокриту в крові, а також за розвитком плоду.

Період лактації. На даний час не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко тварин або людей. Не можна виключити ризик застосування препарату у новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду в період лактації протипоказано. Якщо необхідно застосовувати торасемід у цей період, то годування груддю слід припинити.

Фертильність.

Дослідження впливу торасеміду на фертильність у людей не проводилося. В експерименті на тваринах не було виявлено такого впливу торасеміду.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Навіть за належного застосування торасемід може вплинути на реакцію пацієнта до такого ступеня, що це спричинить значний негативний вплив на здатність керувати автотранспортом або виконувати роботу з іншими механізмами. Це значною мірою стосується таких випадків, як початок лікування, збільшення дози препарату, заміна лікарського засобу або призначенні супутньої терапії. Тому під час застосування торасеміду треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. Лікування розпочати із застосування добової дози 5 мг торасеміду, що дорівнює ½таблетки препарату Трифас® 10. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Для поділу таблетки на дві половини виконувати наступні дії: таблетку розмістити на твердій поверхні та натискувати великими пальцями справа та зліва від риски для поділу, що розташована з одного боку таблетки і яка забезпечує можливість отримання необхідної дози. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовувати добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначати щоденно. Залежно від тяжкості стану пацієнта добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Таблетки застосовувати натще, не розжовувати і запивати незначною кількістю рідини. Біологічна доступність торасеміду не залежить від споживання продуктів харчування. Трифас® 10 зазвичай застосовувати впродовж тривалого часу або до зменшення вираженості набряків.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Лікування таких пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові.

Пацієнти літнього віку. Спеціального підбору дози не потрібно. Однак надійних досліджень порівняно дії препарату у молодих і пацієнтів літнього віку не проводилось.

Діти та підлітки. Безпека та ефективність препарату Трифас® 10 у дітей не встановлені. У зв'язку з цим дітям торасемід протипоказаний.

Діти.

Застосовувати торасеміду дітей не слід у зв'язку з відсутністю достатнього клінічного досвіду.

Передозування.

Типова симптоматика невідома. Передозування може спричинити сильний діурез, у тому числі ризик надмірної втрати води та електролітів, сонливість, аментивний синдром (одна з форм порушення свідомості), симптоматичну артеріальну гіпотензію, серцево-судинну недостатність і розлади з боку травної системи.

Лікування передозування. Специфічний антидот невідомий. Симптоми інтоксикації зникають, як правило, при зменшенні дозування та відміні лікарського засобу та при відповідному заміщенні рідини та електролітів (треба проводити контроль рівня електролітів у крові). Торасемід не виводиться із крові за допомогою гемодіалізу. Лікування у випадку гіповолемії: заміщення об'єму рідини. Лікування у випадку гіпокаліємії: призначення препаратів калію. Лікування серцево-судинної недостатності: положення лежачи пацієнта та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію. *Анафілактичний шок (негайні заходи).* При першій появі шкірних реакцій (таких як, наприклад, кропив'янка або почервоніння шкіри), збудженого стану хворого, головного болю, пітливості, нудоти, ціанозу слід проводити катетеризацію вени; пацієнта покласти у горизонтальне положення, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень. У разі необхідності застосовувати введення епінефрину, розчинів, що заміщують об'єм рідини, глюкокортикоїдних гормонів.

Побічні реакції.

Для оцінки побічних реакцій була використана наступна частота їх проявів: дуже часто: □ 1/10; часто: □ від 1/100 до □ 1/10; іноді: □ від 1/1 000 до □ 1/100; рідко: □ від 1/10 000 до □ 1/1 000; дуже рідко: □ 1/10000.

Невідомо: неможливо оцінити за наявними даними.

Метаболізм/електроліти. Часто: посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування), не перетравлюваність їжі, метеоризм, позиви до сечовипускання, висипання. Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, а також холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при супутній безкалієвій дієті, при блюванні, проносі, після надмірного застосування проносних засобів, а також у пацієнтів із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування та тривалості лікування можливі порушення водного та електролітного балансів, наприклад, гіповолемія, гіпокаліємія та/або

гіпонатріємія. При значних втратах рідини та електролітів у результаті посиленого сечовиділення може спостерігатись артеріальна гіпотензія, головний біль, втома, сонливість, особливо на початку лікування і у пацієнтів літнього віку.

З боку серцево-судинної системи. Дуже рідко: через можливе згущення крові можуть спостерігатись тромбоемболічні ускладнення, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу та серцевої діяльності, у тому числі ішемія серця та мозку, що може призвести, наприклад, до аритмії, стенокардії, гострого інфаркту міокарда, синкопе.

З боку травної системи. Часто: розлади травної системи (особливо на початку лікування), в тому числі відсутність апетиту, біль в шлунку, нудота, блювання, пронос, запор. Дуже рідко: панкреатит.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Іноді: підвищення концентрації креатиніну та сечовини крові. У пацієнтів із розладами сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягування сечового міхура.

З боку печінки. Часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) в крові.

З боку імунної системи. Дуже рідко: алергічні реакції, наприклад, свербіж, екзантема, фотосенсибілізація, тяжкі шкірні реакції.

З боку системи крові та кровотворної системи. Дуже рідко: зниження кількості тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів, як результат гемоконцентрації.

Загальні прояви та реакції у місці введення препарату. Часто: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування). Іноді: сухість у роті, неприємні відчуття у кінцівках (парестезії). Дуже рідко: розлади зору, шум у вухах, втрата слуху.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 5, або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Кінцеве пакування, контроль та випуск серії
БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.

1, Авеню де ла Гар, L-1611, Люксембург.