

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ТРИФАС® 20 АМПУЛИ**  
**(TRIFAS® 20 AMPOULES)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

*допоміжні речовини:* натрію гідроксид, трометамол, поліетиленгліколь 400, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин, що практично не містить механічних включень. рН Трифас®20 ампули 8,5-9,5.

**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 і 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 пробандів у діапазоні доз 5-100 мг спостерігалось пропорційне логарифму дози збільшення діурезу (петльова активність діуретику). Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби, наприклад, дистально діючі діуретики тіазидового 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.

*Фармакокінетика.*

Зв'язування торасеміду з білками плазми крові становить понад 99 %, метаболітів М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub>, і М<sub>5</sub> – 86 %, 95 %, і 97 % відповідно. Видимий об'єм розподілу (V<sub>z</sub>) становить 16 л. В організмі людини торасемід метаболізується із утворенням трьох метаболітів М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub> та М<sub>5</sub>. Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти М<sub>1</sub>, М<sub>3</sub> та М<sub>5</sub> утворюються у результаті ступеневого окислення приєднаної до фенільного кільця метильної групи до карбонової кислоти, метаболіт М<sub>3</sub> утворюється у результаті гідроксилювання кільця. У людини не вдалося виявити метаболіти М<sub>2</sub> та М<sub>4</sub>, що були знайдені в експериментах на тваринах.

Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація у сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці крові збільшується пропорційно дозуванню. Кінцевий час напіввиведення (t<sub>1/2</sub>) 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 з таким середнім процентним відношенням: торасемід – приблизно 24 %, метаболіт М<sub>1</sub> – при бл. 12 %, метаболіт М<sub>3</sub> – приблизно 3 %, метаболіт М<sub>5</sub> – приблизно 41 %.

Основний метаболіт М<sub>5</sub> діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів М<sub>1</sub> і М<sub>3</sub>, узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення М<sub>3</sub> і М<sub>5</sub> 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 М<sub>5</sub> незначно подовжується, 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 набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад, у випадку набряку легень внаслідок гострої серцевої недостатності.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до однієї з допоміжних речовин препарату. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Гостре 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 діуретиків, може призвести до підвищення і посилення побічної дії обох препаратів. Торасемід може знижувати ефективність антидіабетичних засобів. Пробенецид і нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть гальмувати діуретичну та антигіпертензивну дію торасеміду. При лікуванні саліцилатами у високих дозах торасемід може підвищувати їхню токсичну дію на центральну нервову систему. Торасемід, особливо у високих дозах, може підсилити ототоксичну і нефротоксичну дію 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- і глюкокортикoїди можуть підсилити втрату калію, зумовлену торасемідом. При одночасному застосуванні торасеміду і препаратів літію можливе підвищення концентрації літію у плазмі крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних ефектів літію. Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів, наприклад, епінефрину та норепінефрину. При одночасному застосуванні з холестераміном може знижуватись всмоктування торасеміду та відповідно його очікувана ефективність.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком застосування препарату необхідно усунути існуючу гіпокаліємію, гіпонатріємію або гіповолемію.

При тривалому застосуванні торасеміду рекомендується здійснювати регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів, які одночасно застосовують глікозиди наперстянки, глюкокортикостерoїди, мінералокортикостерoїди або проносні засоби. Крім цього, необхідно регулярно контролювати вміст глюкози, сечової кислоти, креатиніну та ліпідів у крові. Торасемід слід з особливою обережністю 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 разом із 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, мастенії, 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 із порушеннями водно-електролітного балансу необхідно припинити застосування препарату та після усунення небажаних ефектів відновити терапію, починаючи з інших доз.

Внаслідок того, що при лікуванні торасемідом може спостерігатися збільшення вмісту глюкози у крові, у пацієнтів з латентним або явним цукровим діабетом необхідно проводити постійну ретельну перевірку метаболізму вуглеводів. Також потрібен регулярний контроль картини крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Особливо на початку лікування пацієнтам 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 наявності нижченаведених захворювань і станів:* подагра; аритмії, наприклад, синоатріальної блокаді, атріовентрикулярній блокаді II та III ступенів; патологічних змінах кислотно-лужного метаболізму; супутня терапія із використанням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринових; патологічні зміни картини крові, наприклад, тромбоцитопенія або анемія у хворих без ниркової недостатності; порушення функцій нирок, спричинених нефротоксичними речовинами.

Застосування препарату Трифас®20 ампули може бути причиною отримання позитивного результату при здійсненні тесту на допінг. Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров'я, якщо препарат Трифас® 20 ампули 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 спричинити токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовується для лікування вагітних із серцевою недостатністю або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг за електролітами та гематокритом, а також за розвитком плода.

***Період лактації.*** На даний час не встановлено, чи проникає торасемід у грудне молоко у тварин або людини. 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 чи виконувати роботу без підстраховки. Це значною мірою стосується таких випадків як початок лікування, збільшення дози препарату, заміна лікарського засобу або при 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 разової дози 2 мл препарату Трифас® 20 ампули, що еквівалентно 10 мг торасеміду на добу. Якщо ефект недостатній, то разову дозу можна збільшити до 4 мл препарату Трифас® 20 ампули, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Якщо ефект і в цьому випадку буде недостатній, можна застосувати короткочасну (впродовж не більше 3 діб) терапію із введенням добової дози 8 мл препарату Трифас® 20 ампули, що еквівалентно 40 мг торасеміду.

***Гострий набряк легень.*** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас® 20 ампули, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хвилин. Забороняється перевищувати максимальну добову дозу 20 мл препарату Трифас® 20 ампули, що еквівалентно 100 мг торасеміду.

Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно, повільно. Забороняється вводити розчин внутрішньоартеріально! Вводити лише чистий розчин. При тривалому застосуванні внутрішньовенне введення треба якомога скоріше замінити на пероральне застосування, оскільки внутрішньовенне застосування торасеміду не рекомендується проводити понад 7 днів.

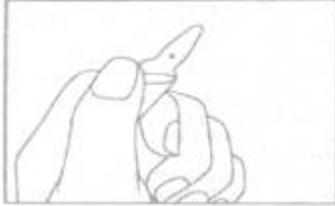
*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Лікування цієї категорії пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові.

*Пацієнти літнього віку.* Лікування цієї категорії пацієнтів не потребує спеціального підбору дози. Однак відповідних досліджень щодо людей літнього віку порівнянно з молодшими пацієнтами не проводилося.

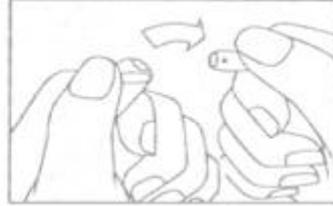
*Примітка.* Поводження з ампулами, що відкриваються в одній точці.

Надпилювати ампули не потрібно.

Повернути ампулу так, щоб точка була нагорі.  
Постукати по ампулі та струсити її, дати розчину, що міститься у шийці ампули, стекти донизу.



Повернути ампулу так, щоб точка була нагорі. Тримати ампулу під невеликим кутом. Рухом, спрямованим донизу, відламати шийку ампули.



*Діти.* Застосовувати торасемід дітям та підліткам не слід через відсутність 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!). 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:  $\geq 1/10$ , часто:  $1/100 - < 1/10$ , нечасто:  $\geq 1/1000 - < 1/100$ , рідко:  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ , дуже рідко:  $< 1/10000$ , частота невідома: неможливо визначити з наявних даних.

*Метаболізм/ електроліти.* Часто: посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти і глюкози в крові, а також холестерину і 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 і тривалості лікування можливі порушення водно-електролітного балансу, наприклад, гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія.

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

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

*З боку нирок та сечовивідних шляхів.* Іноді: підвищення концентрацій креатиніну і сечовини у крові, потяг до сечовиділення. Коли відбувається значна втрата води та електролітів, спричинена надлишковим утворенням сечі, особливо на початку лікування та у пацієнтів літнього віку може спостерігатися зниження артеріального тиску, головний біль, астенія і сонливість.

У пацієнтів із розладами сечовипускання (наприклад, з гіпертрофією простати) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки і надмірного розтягування сечового міхура.

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

*З боку імунної системи.* Дуже рідко: алергічні реакції, включаючи свербіж, екзантему, фотосенсибілізацію, тяжкі шкірні реакції. Після внутрішньовенного застосування можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок).

*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 (парестезія). Дуже рідко: розлади зору, дзвін у вухах, втрата слуху. Частота невідома: місцеві реакції після ін'єкцій.

**Термін придатності.** 3 роки. Після першого відкриття ампули, розчин слід використати негайно.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Препарат Трифас® 20 ампули не можна змішувати з іншими лікарськими засобами для проведення внутрішньовенних ін'єкцій та/або інфузій.

**Упаковка.** По 4 мл в ампулі, по 5 ампул у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Via Sete Santi 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

#### **Заявник.**

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

#### **Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.**

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