

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРИФАС® COR
(TRIFAS® COR)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду 5 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, круглі, злегка двоопуклі таблетки з насічкою для розподілу з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики.

Код АТХ С03С А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Торасемід діє як салуретик, 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 пробандів 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 ефективні 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. 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 сприйнятливості 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 C_{max} і збільшується t_{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 у результаті гідроксилування кільця. Метаболіти M_1 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 крові 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 M₁ – приблизно 12 %, метаболіт M₃ – приблизно 3 %, метаболіт M₅ – приблизно 41 %. Основний метаболіт M₅ діуретичного ефекту не має, а на рахунок діючих метаболітів M₁ M₃, узятих разом, припадає приблизно 10 % усієї фармакодинамічної дії. При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення M₃ і M₅ 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 M₃ 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.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини та до будь-якої з допоміжних речовин препарату Трифас® Сог. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Аритмія. Значне порушення сечовипускання, наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози.

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. Пробенецид та 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 (ЦНС). Торасемід, особливо у високих дозах, може підсилити ототоксичну та нефротоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків, наприклад, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину та цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичну дію цефалоспоринів. Торасемід може підсилювати дію теофіліну, а також вплив курареподібних лікарських засобів на релаксацію м'язів. Проносні засоби, а також мінерало- і 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 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 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 в 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 із 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 із 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, синоатріальній блокаді, атріовентрикулярній блокаді II та III ступенів; патологічних змінах кислотно-лужного метаболізму; супутня терапія із використанням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринів; 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 Трифас® Сог може бути причиною отримання позитивного результату при здійсненні тесту на допінг і погіршенні стану 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 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 при належному застосуванні 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 призначенні супутньої терапії. Тому під час застосування торасеміду треба бути дуже обережним при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочати із застосування ½таблетки препарату Трифас® Cor на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Зниження артеріального тиску відбувається поступово, вже впродовж першого тижня лікування, та досягає максимального значення не пізніше 12 тижнів. Якщо нормалізація артеріального тиску при щоденному застосуванні ½таблетки препарату не відбувається через 12 тижнів лікування, то добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Cor, що еквівалентно 5 мг торасеміду. При початкових високих показниках артеріального тиску, а також при обмеженій функції нирок можна розраховувати на додаткове зниження артеріального тиску за рахунок збільшення дози. Не слід перевищувати добову дозу препарату Трифас® Cor, що дорівнює 1 таблетці, оскільки при цьому не очікується подальшого зниження артеріального тиску.

Набряки та випоти. Лікування розпочинається із застосування 1 таблетки на добу препарату Трифас® Cor, що дорівнює 5 мг торасеміду. Зазвичай ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то слід застосовувати 2 таблетки препарату на добу, що дорівнює 10 мг торасеміду, яку призначати щоденно. Залежно від тяжкості стану хворого добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду.

Таблетки застосовувати вранці, не розжовувати і запивати незначною кількістю рідини. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Біологічна доступність торасеміду не залежить від прийому їжі. Рекомендації щодо поділу таблетки. Таблетки можуть бути легко розподілені на дві половини (риска для поділу знаходиться на одному боці), що забезпечує можливість отримання необхідної дози. Таблетку розмістити на твердій поверхні. Потім натиснути великими пальцями справа та зліва від риски для поділу. Це забезпечує легкий поділ таблетки.

Пацієнти з порушенням функцій печінки. Лікування таких пацієнтів треба проводити з обережністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові.

Пацієнти літнього віку. Спеціального підбору дози не вимагається. Однак адекватні дослідження стосовно порівняння лікування хворих літнього віку та молодих хворих відсутні.

Діти.

Застосовувати торасемід дітям та підліткам не слід за відсутності 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 явищ була використана наступна частота їх проявів: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; іноді: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; рідко: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$; невідомо: не може бути встановлено через відсутність даних.

З боку метаболізму/електролітів. Часто: інтенсифікація метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози, а також холестерину та тригліцеридів у крові. Гіпокаліємія (при супутній низькокалійовмістній дієті), при блюванні, проносі, після надмірного застосування послаблюючих засобів, а також у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Залежно від дозування та тривалості лікування можливі порушення водного та електролітного балансу, наприклад, гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія. При значних втратах рідини та електролітів унаслідок посиленого сечовиділення можуть спостерігатися артеріальна гіпотензія, головний біль, астенія, сонливість, особливо на початку лікування та в пацієнтів літнього віку.

З боку серцево-судинної системи. Дуже рідко: 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 у зв'язку з гемоконцентрацією.

З боку травної системи. Часто: різноманітні 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 сечовидільної системи. Іноді: підвищення концентрації креатиніну та сечовини крові, позиви до сечовипускання. У хворих з розладами сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура.

З боку гепатобіліарної системи. Часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутаміл-транспептидази) у крові.

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

З боку системи крові та кровотворної системи. Дуже рідко: зниження числа тромбоцитів, еритроцитів та /або лейкоцитів.

Загальні прояви. 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, дзвін у вухах, втрата слуху.

Термін придатності. 5 років. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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/або представника заявника.

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