

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИФАС® COR (TRIFAS® COR)

Склад:

діюча речовина: торасемід;

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 C03C A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії.

Торасемід діє як салуретик, дія пов'язана з пригніченням ренальної реабсорбції іонів натрію та хлору у висхідній частині петлі Генле.

Фармакодинамічний ефект.

У людини діуретичний ефект препарату після внутрішньовенного введення та перорального прийому розвивається досить швидко, досягаючи максимуму протягом першої години і 2-3 годин відповідно, зберігаючись до 12 годин.

У здорових добровольців відбувалось підвищення діурезу, пропорційне логарифму дози препарату в діапазоні доз від 5 мг до 100 мг (петльова активність діуретика).

Збільшення діурезу спостерігалось навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби (наприклад, тіазидні діуретики, що діють в дистальних каналцях) вже не чинили потрібного ефекту, наприклад при нирковій недостатності. Завдяки такому механізму дії торасемід приводить 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 застосування. Максимум антигіпертензивної дії досягається не пізніше ніж через 12 тижнів. Торасемід знижує артеріальний тиск за рахунок зниження 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 викликає зниження підвищеної скоротливості і/або сприйнятливості судин до ендогенних вазопресорних речовин, наприклад катехоламінів.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл.

Після перорального застосування торасемід швидко і майже повністю абсорбується; максимальний рівень у сироватці крові досягається через 1-2 години після прийому. Біодоступність становить приблизно 80-90 %; за умови повного всмоктування максимальне значення ефекту першого проходження становить 10-20 %. Дані двох досліджень демонструють, що їжа знижує швидкість (динамічну складову) всмоктування торасеміду (знижується C_{max} та підвищується 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. Об'єм розподілу (V_d) становить 16 л.

Біотрансформація.

У людини торасемід метаболізується з утворенням трьох метаболітів M_1 , M_3 та M_5 . Докази існування інших метаболітів відсутні. Метаболіти M_1 та M_5 утворюються у результаті окислення метильної групи фенольного кільця до карбонової кислоти. Метаболіт M_3 утворюється у результаті гідроксилювання фенольного кільця. Метаболіти M_2 і M_4 , виявлені у дослідженнях на тваринах, у людини не виявлені.

Виведення.

Кінцевий час напіввиведення ($t_{1/2}$) торасеміду і його метаболітів у здорових добровольців становить 3-4 години. Загальний кліренс торасеміду становить 40 мл/хв, ренальний кліренс – приблизно 10 мл/хв. Близько 80 % дози виводиться у вигляді незміненого торасеміду (24 %) та його метаболітів: M_1 (12 %), M_3 (3 %), M_5 (41 %). Основний метаболіт M_5 не має діуретичного ефекту, приблизно 10 % фармакокінетичної дії припадає на активні метаболіти M_1 і M_3 , взяті разом.

При нирковій недостатності загальний кліренс і період напіввиведення торасеміду не змінюються, а період напіввиведення M_3 і M_5 подовжується. Однак фармакодинамічний профіль залишається незмінним, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії не

впливає.

Торасемід та його метаболіти практично не виводяться шляхом гемодіалізу або гемофільтрації. У пацієнтів із порушеною функцією печінки або із серцевою недостатністю періоди напіввиведення торасеміду і метаболіту M_5 незначно подовжуються, а кількість речовини, що виводиться із сечею, майже повністю дорівнює кількості, що виводиться у здорових осіб, тому кумуляція торасеміду та його метаболітів малоймовірна.

Лінійність.

Торасемід та його метаболіти характеризуються лінійною кінетикою, залежною від дози, тобто максимальна концентрація у сироватці крові та площа під фармакокінетичною кривою збільшується пропорційно дозуванню.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини, до похідних сульфонілсечовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Ниркова недостатність з анурією.
- Печінкова кома або прекома.
- Артеріальна гіпотензія.
- Аритмія.
- Гіповолемія.
- Гіпонатріємія. Гіпокаліємія.
- Значне порушення сечовипускання (наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози).
- Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації.

Торасемід, особливо у великих дозах, може призвести до підсилення ототоксичних та нефротоксичних ефектів аміноглікозидних антибіотиків (наприклад, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину), цитостатичних засобів – активних похідних платини, а також нефротоксичних ефектів цефалоспоринов.

При одночасному застосуванні торасеміду та препаратів літію може підвищуватися концентрація літію в крові, що може спричинити посилення впливу та підсилення побічних дій літію.

Комбінації препаратів, що потребують обережності.

Торасемід посилює дію інших антигіпертензивних засобів, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). У разі призначення інгібіторів АПФ одночасно або відразу після лікування торасемідом можливе надмірне зниження артеріального тиску. При одночасному застосуванні торасеміду з препаратами дигіталісу дефіцит калію, спричинений застосуванням діуретика, може призвести до підвищення або посилення побічних реакцій обох препаратів.

Торасемід може знижувати ефективність протидіабетичних засобів.

Пробенецид та нестероїдні протизапальні засоби (наприклад індометацин, ацетилсаліцилова кислота) можуть послаблювати діуретичну та гіпотензивну дію торасеміду.

При терапії саліцилатами у високих дозах торасемід може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Торасемід підсилює дію теофіліну та курареподібних міорелаксантів.

Проносні засоби, а також мінерало- і глюкокортикоїди можуть підсилити втрату калію, зумовлену торасемідом.

Торасемід може знижувати судинозвужувальну дію катехоламінів (наприклад, епінефрину та норепінефрину).

При одночасному застосуванні з холестираміном може знижуватися всмоктування торасеміду і, отже, його ефективність.

Особливості застосування.

Торасемід не слід призначати в таких випадках:

- подагра;
- аритмії серця (наприклад, синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада II та III ступенів);
- патологічні зміни кислотно-лужного балансу;
- супутня терапія із використанням препаратів літію, аміноглікозидів або цефалоспоринов;
- патологічні зміни картини крові (наприклад, тромбоцитопенія або анемія у пацієнтів без ниркової недостатності);

- ниркова недостатність, спричинена нефротоксичними речовинами;
- діти і підлітки (вік пацієнта до 18 років).

У зв'язку з можливим підвищенням концентрації глюкози в крові у пацієнтів з латентним або явним цукровим діабетом необхідна ретельна перевірка метаболізму вуглеводів. Особливо на початку лікування та у пацієнтів літнього віку необхідно звертати особливу увагу на появу симптомів втрати електролітів та згущення крові. При тривалому застосуванні торасеміду потрібен регулярний контроль електролітного балансу, зокрема калію у сироватці крові. Необхідно регулярно контролювати рівень глюкози, сечової кислоти, сечовини, креатиніну та ліпідів у крові, а також картину крові (еритроцити, лейкоцити, тромбоцити).

Наслідки неналежного вживання як допінгу.

При лікуванні препаратом Трифас® Сог можливі позитивні результати при проведенні допінг-тестів.

Неможливо прогнозувати вплив на стан здоров'я, якщо препарат Трифас® Сог застосовано неправильно, тобто як допінг у цьому випадку не можна виключити можливу шкоду для здоров'я.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб Трифас® Сог містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози препарат не призначати. Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Достовірні дані стосовно впливу торасеміду на вагітних жінок відсутні або обмежені.

Є інформація щодо репродуктивної токсичності торасеміду, отримана в експериментах на тваринах. У дослідженнях на тваринах було доведено, що торасемід проникає через плацентарний бар'єр. Трифас® Сог не рекомендовано приймати під час вагітності, а також жінкам, здатним до народження дітей, які не використовують засоби контрацепції.

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'єра і спричиняти токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Якщо торасемід застосовувати для лікування вагітних із серцевою або нирковою недостатністю, то необхідно проводити ретельний моніторинг рівня електролітів та гематокриту, а також розвитку плода.

Період годування груддю. На цей час не встановлено, чи проникає торасемід або його метаболіти у грудне молоко людей або тварин. Не можна виключити ризик для новонароджених/грудних дітей. Тому застосування торасеміду у період лактації протипоказано (див. розділ "Протипоказання"). Рішення про відмову від грудного вигодовування або про скасування/припинення прийому лікарського засобу Трифас® Сог потрібно приймати з

урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування препаратом для жінки.

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 змінювати швидкість реакції настільки, що у пацієнта знижується здатність брати участь у дорожньому русі, виконувати роботу з іншими механізмами чи виконувати роботу без підстрахування.

Такі зміни найбільш імовірні на початку лікування, при збільшенні дози або при заміні препарату, а також при призначенні додаткових препаратів або при вживанні алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Есенціальна гіпертензія.

Дорослі. Рекомендована доза для початку лікування становить 2,5 мг на добу (½ таблетки Трифас® Сог). Зниження артеріального тиску відбувається повільно протягом першого тижня лікування та досягає максимального значення не пізніше 12 тижнів.

Якщо нормалізація артеріального тиску при щоденному застосуванні 2,5 мг торасеміду не відбувається через 12 тижнів лікування, то добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Сог, що еквівалентно 5 мг торасеміду. Не слід перевищувати добову дозу препарату Трифас® Сог, що дорівнює 1 таблетці (еквівалентно 5 мг торасеміду), оскільки при цьому не очікується подальшого зниження артеріального тиску.

Набряки та/або випоти на фоні серцевої недостатності.

Дорослі. Терапію розпочинати з дози 5 мг на добу (1 таблетка Трифас® Сог). Зазвичай ця доза вважається підтримуючою.

Таблетку можна розділити на дві половини таким чином:

тримати таблетку вказівними і великими пальцями обох рук рискою для поділу вгору і, натискаючи великими пальцями вниз вздовж насічки, розламати таблетку.

При недостатній ефективності добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду, залежно від тяжкості стану хворого.

Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, слід застосувати добову дозу 10 мг, яку слід призначати щоденно.

Надалі добова доза торасеміду становить 10 мг. При необхідності дозу можна підвищити до 20 мг, залежно від тяжкості клінічної картини.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Торасемід протипоказаний пацієнтам в стані печінкової коми або прекоми (див. розділ «Протипоказання»). Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з печінковою недостатністю, оскільки можливе підвищення концентрації торасеміду в плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування.

Таблетки слід приймати вранці, запиваючи невеликою кількістю рідини. Біологічна доступність торасеміду не залежить від прийому їжі.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу Трифас® Cor у дітей і підлітків до 18 років не встановлені. У зв'язку з цим торасемід не слід застосовувати дітям та підліткам до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми інтоксикації.

Типова картина інтоксикації невідома. У разі передозування може спостерігатися форсований діурез з ризиком надмірної втрати рідини та електролітів. Можливі сонливість, сплутаність свідомості, артеріальна гіпотензія, серцево-судинна недостатність та порушення з боку травного тракту.

Лікування при інтоксикації.

Специфічний антидот невідомий. Вираженість симптомів інтоксикації зазвичай зменшується при зниженні дози або відміні препарату і при супутньому відновленні водно-електролітного балансу (слід проводити контроль!).

Торасемід не виводиться з крові за допомогою гемодіалізу.

Лікування у випадку гіповолемії: заміщення об'єму рідини.

Лікування у випадку гіпокаліємії: призначення препаратів калію.

Лікування серцево-судинної недостатності: протишокове положення пацієнта та, у разі необхідності, симптоматична терапія.

Анафілактичний шок (негайні заходи):

При появі перших ознак шоку (наприклад, шкірні реакції у вигляді кропив'янки або почервоніння шкіри, збуджений стан пацієнта, головний біль, напади пітливості, нудота, ціаноз) слід:

- забезпечити венозний доступ;
- крім інших екстрених стандартних заходів, покласти пацієнта на спину з припіднятими ногами, забезпечити вільне надходження повітря, призначити кисень(!);
- у разі необхідності застосувати засоби інтенсивної терапії (включаючи введення епінефрину, розчинів, що заміщують об'єм рідини, глюкокортикоїдних гормонів).

Побічні реакції.

Нижче наведено побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату Трифас® Cor.

Частоту визначали таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);

дуже рідко ($< 1/10000$);

невідомо: частота не може бути оцінена через відсутність даних.

З боку системи крові та кровотворної системи.

Дуже рідко: згущення крові, зниження числа тромбоцитів, еритроцитів та/або лейкоцитів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи.

Дуже рідко: алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування.

Часто: посилення метаболічного алкалозу; гіперглікемія, гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, при блюванні, діареї, після надмірного застосування проносних засобів, а також у хворих із хронічною дисфункцією печінки. Залежно від дозування та тривалості лікування можуть розвиватися порушення водного та електролітного балансу, наприклад гіповолемія, гіпокаліємія та/або гіпонатріємія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи.

Часто: головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування).

Нечасто: парестезії.

Дуже рідко: синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості.

З боку органів зору.

Дуже рідко: розлади зору.

З боку органів слуху та рівноваги.

Дуже рідко: дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку серця.

Дуже рідко: ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

З боку судинної системи.

Дуже рідко: тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, а також розлади кровообігу та серцевої діяльності.

З боку травної системи.

Часто: розлади травлення (наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запор), особливо на початку лікування.

Нечасто: ксеростомія.

Дуже рідко: панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтранспептидази) у крові.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини.

Дуже рідко: алергічні шкірні реакції (наприклад, свербіж, екзантема), реакції фотосенсибілізації, тяжкі шкірні реакції.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Часто: спазми м'язів (особливо на початку лікування).

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Нечасто: у хворих з розладами сечовипускання (наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози) підвищене утворення сечі може призвести до її затримки та надмірного розтягнення сечового міхура.

Загальні прояви.

Часто: втомлюваність, слабкість (особливо на початку лікування).

Дані лабораторних досліджень.

Часто: підвищення концентрації сечової кислоти і ліпідів (тригліцериди, холестерол) в крові

(див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: підвищення концентрації сечовини і креатиніну в крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати лікарський засіб 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 адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

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