

RAVIMPREPARAADI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trifas Cor 5 mg tabletid
Trifas 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Trifas Cor:

1 tablett sisaldab 5 mg torasemiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): 58 mg laktoosmonohüdraati (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Trifas 10 mg:

1 tablett sisaldab 10 mg torasemiidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): 116 mg laktoosmonohüdraati (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Torasemiid on tablettides stabiilse 1. modifikatsioonina.

INN. *Torasemidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Trifas Cor

Valged, ümmargused ja kergelt kumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Trifas 10

Valged, ümmargused, lamedad ja kaldus servadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trifas Cor:

arteriaalne hüpertensioon. Südame-, maksa- või neerupuudulikkusest tingitud tursed.

Trifas 10 mg:

südame-, maksa- või neerupuudulikkusest tingitud tursed.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arteriaalne hüpertensioon:

Soovitav annus on 2,5 mg torasemiidi (1/2 tabletti Trifas Cori) üks kord ööpäevas. Vererõhku alandav toime saabub esimesel nädalal aeglaselt. Maksimaalne toime saabub ligikaudu 12 nädalat kestnud pideva ravi järgselt.

Juhul kui 12 nädalase ravi järgselt ei ole vererõhk normaliseerunud võib annust suurendada 5 mg-ni (1 tablett Trifas Cori) üks kord ööpäevas. Annuse suurendamine võib anda vererõhu langetamisel lisaefekti kui ravi alguses oli vererõhk väga kõrge või oli tegemist kaasuva neeru kahjustusega. Päevast annust kuni 5mg (1 tablett Trifas Cori) ületada ei tohi, kuna, suuremad annused ei vii vererõhu täiendava languseni.

Tursed:

Ravi alustatakse 5 mg torasemiidiga ööpäevas. See on tavaliselt ka säilitusannus.

Kui ravi efektiivsus ei ole piisav, võib annust suurendada kuni 20 mg torasemiidini ööpäevas sõltuvalt kliinilise pildi raskusest.

Ravi 10 mg torasemiidiga on näidustatud siis, kui tavaannus 5 mg päevas ei ole piisav.

Neil juhtudel võetakse päevas 10 mg torasemiidi, annust võib suurendada kuni 20 mg torasemiidini kliinilise pildi raskuse alusel.

Lapsed

Alla 12-aastased lapsed

Torasemiidi kasutamise kohta alla 12-aastastel lastel puudub kogemus. Seetõttu ei tohi torasemiidi lastel kasutada (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Võrdlevaid uuringuid ravimi kasutamise kohta eakatel ja noorte populatsioonis ei ole läbi viidud.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kuna torasemiidi plasmakontsentratsioon võib suurened (vt lõik 5.2), tuleb maksapuudulikkusega patsientidel kasutada torasemiidi ettevaatusega.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata hommikul koos vähese vedelikuga. Torasemiidi bioloogiline aktiivsus ei sõltu toidu manustamisest.

Märkus tablettide poolitamise kohta

Trifas Cor

Asetage tablett lamedale ja kõvale pinnale, poolitusjoon ülespoole. Tableti pooleksmurdmiseks piki poolitusjoont vajutage tabletile mõlema nimetissõrmega.

Trifas 10 mg

Hoidke tabletti mõlema käe nimetissõrmede ja põialde vahel, murdejoon ülespoole. Tableti murdmiseks kaheks piki murdejoont vajutage põialdega allapoole.

Trifas Cori / Trifas 10 mg kasutatakse tavaliselt pikaajaliseks raviks või kuni tursete kadumiseni.

4.3. Vastunäidustused

Trifas Cori / Trifas 10 mg ei tohi kasutada kui esineb:

- ülitundlikkus torasemiidi, sulfonüüluureate või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- anuuriaga neerupuudulikkus;
- maksakooma ja prekooma;
- hüpotensioon;
- hüpvoleemia

- hüponatreemia, hüpokaleemia;
-
- tõsine urineerimise häire (nt tingituna prostata hüpertroofiast)
- imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna seni puudub piisav terapeutiline kogemus, siis ei tohi torasemiidi kasutada kui esineb:

- podagra
- südame rütmihäire (nt SA blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad)
- patoloogilised muutused happe-aluse tasakaalus;
- samaaegne ravi liitiumi, aminoglükosiidide või tsefalosporiinidega;
- patoloogilised muutused vereanalüüsis (nt trombotsütopeenia või aneemia neerupuudulikkuseta patsientidel);
- nefrotoksilistest ainetest tingitud neerupuudulikkus;
- lapsed alla 12-eluasta

Trifas Cori / Trifas 10 mg kasutamine võib põhjustada positiivseid dopingutestide tulemusi. Ei ole võimalik ennustada toimeid tervisele, kui Trifas Cori / Trifas 10 mg väärkasutatakse dopingueesmärkidel, välistada ei saa tervisekahjustusi.

Trifas Cor ja Trifas 10 mg sisaldavad laktoosi. Seega patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Torasemiid suurendab teiste hüpotensiivsete ravimite, eriti AKE inhibiitorite toimet. Kui AKE inhibiitoreid manustatakse samal ajal või vahetult pärast torasemiidi, võib tekkida ülemäärane vererõhu langus.

Torasemiidi põhjustatud kaaliumidefitsiit võib põhjustada samal ajal manustatavate digitaalpreparaatide sagedasemaid ja raskemaid kõrvaltoimeid.

Torasemiid võib vähendada antidiabeetiliste ravimite toimet.

Probenetsiid ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt indometatsiin ja atsetüülsalitsüülhape) võivad nõrgendada torasemiidi diureetilist ja hüpotensiivset toimet.

Kui kasutatakse salitsülaatide suuri annuseid, võib torasemiid suurendada nende toksilist toimet kesknärvisüsteemile.

Torasemiidi suurte annuste ning aminoglükosiidide (nt kanamütsiin, tobramütsiin, gentamütsiin) ja tsütostaatiliste plaatina derivaatide samaaegsel kasutamisel võib tugevneda nende oto- ja nefrotoksiline toime ning tsefaloporiinide nefrotoksiline toime.

Torasemiid võib tugevdada ka teofüllüüni ja kuraaretaoliste lihasrelaksantide toimet.

Lahtistid ning mineralo- ja glükokortikoidid võivad suurendada torasemiidist tingitud kaaliumi eritumist organismist.

Torasemiidi ja liitiumi samaaegsel kasutamisel võib suurendada liitiumi kontsentratsioon seerumis ja seeläbi tema toime ja kõrvaltoimed.

Torasemiid võib vähendada katehoolamiinide (nt adrenaliin ja noradrenaliin) vasokonstriktorset toimet.

Samaaegne ravi kolestüramiiniga võib takistada suukaudse torasemiidi imendumist ja vähendada selle toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piisav kliiniline kogemus torasemiidi toime kohta rasedatel on piiratud või puudub. Loomkatsetes on ilmnenud kahjulik toime reproduktiivsusele. Loomkatsed on näidanud, et torasemiid läbib platsentaarbarjääri (vt lõik 5.3). Seetõttu ei ole Trifas Cori / Trifas 10 mg kasutamine raseduse ajal soovitatav.

Kuna võimalik risk inimesele ei ole teada, ei tohi torasemiidi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik. Sel juhul tuleb kasutada madalaimat toimivat annust.

Diureetikumid pole reeglina rasedatel vererõhu või tursete alandamiseks sobivad, kuna nad võivad kahjustada platsentaarbarjääri perfusiooni ja seega mõjutada loote emakasisest kasvu. Kui siiski tuleb südame- või neerupuudulikkusega rasedal torasemiidi kasutada, peab hoolikalt jälgima rasedal elektrolüütide ja hematokriti väärtusi seerumis ning loote kasvu.

Imetamine

Andmed torasemiidi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seega on torasemiidi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravimi kasutamine sel ajal on vältimatu, tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad uuringud torasemiidi toimest inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei täheldatud torasemiidil toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi terapeutiliste annuste kasutamisel võib torasemiidi kasutamine mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

See kehtib eriti ravi alustamisel, annuse suurendamisel, ravimpreparaadi vahetamisel, uue ravimi lisamisel raviskeemi või samaaegsel alkoholi tarvitamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal Trifas Cor / Trifas 10 mg-ga võivad ilmned järgmised kõrvaltoimed.

Nende esinemissageduse hindamiseks on võetud aluseks järgmine jaotus:

Väga sage:	$\geq 1/10$
Sage:	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt:	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv:	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv:	$< 1/10\ 000$

Teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsüütide, erütrotsüütide ja/või leukotsüütide arvu vähenemine.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: allergilised reaktsioonid (nt sügelus, eksanteemid, valgustundlikkus), rasked nahareaktsioonid.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: metaboolse alkaloosi süvenemine, lihaskrambid (eriti ravi alguses), kusihape, glükoosi, lipiidide (triglütseriidid, kolesterool) sisalduse suurenemine veres, hüpokaleemia (samaaegse vähese

kaaliumisisaldusega dieedi, oksendamise, kõhulahtisuse, lahtistite ülemäärase kasutamise korral, samuti ka kroonilise maksatalitlushäirega patsientidel).

Olenevalt annusest ja ravi kestusest võivad tekkida vee ja elektrolüütide tasakaalu häired, eriti näiteks hüповoleemia, hüpokaleemia ja/või hüponatreemia.

Vaskulaarsed häired

Väga harv: hemokontsentratsiooni tõttu võivad tekkida trombemboolilised tüsistused, segasusseisundid, hüpotensioon, samuti südame ja tsentraalse vereringe häired (sealhulgas südame- ja ajuisheemia). Need võivad põhjustada näiteks südame rütmihäireid, stenokardiat, ägedat müokardiinfarkti ja minestamist.

Seedetrakti häired

Sage: seedetrakti häired (nt isutus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus), eriti ravi alguses.

Väga harv: pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Sage: teatud maksaensüümide (gamma-GT) sisalduse suurenemine veres.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: kreatiniini- ja ureasisalduse suurenemine veres.

Patsientidel, kellel urineerimine on raskendatud (nt eesnäärme suurenemise tõttu), võib suurenenud diurees põhjustada uriinipeetust ja põie ülevenitust.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: peavalu, peapööritus, väsimus, nõrkus (eriti ravi alguses).

Aeg-ajalt: suukuivus, paresteesiad.

Väga harv: nägemishäired, tinnitus, kuulmiskaotus.

Märkused

Pikaajalise ravi korral torasemiidiga tuleb regulaarselt jälgida elektrolüütide tasakaalu, eriti seerumi kaaliumisisaldust.

Regulaarsete intervallidega tuleb kontrollida ka glükoosi-, kusi- ja lipiidisisaldust veres.

Latentse või manifesteerunud diabeedi korral tuleb jälgida ka süsivesikute ainevahetust kuna vere suhkrutase võib tõusta.

Samuti tuleb regulaarselt kontrollida vereanalüüsi (erütrotsüüdid, leukotsüüdid, trombotsüüdid).

Eriti ravi alguses ja eakatel patsientidel tuleb tähelepanu pöörata elektrolüütide kaotuse ja hemokontsentratsiooni nähtudele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intoksikatsiooni sümptomid

Mürgistuse kliiniline pilt ei ole teada. Üleannustamise puhul võib tekkida tugev diurees ja sellega seoses eritub organismist suuremal hulgal vett ja elektrolüüte. Mõnel juhul ilmneb somnolentsus, meeltesegadus, sümptomaatiline hüpotensioon, tsirkulatoorne kollaps või seedetrakti häired.

Intoksikatsiooni ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Üldjuhul mürgistusnähud kaovad, kui annust vähendada või ravimi manustamine lõpetada ning asendada kaotatud vedeliku ja elektrolüütide hulk (vajalik kontroll!).

Torasemiid pole dialüüsitav, seega ei aita hemodialüüs torasemiidi eritumist kiirendada.

Hüповoleemia raviks vedelikumahu asendamine.

Hüpokaleemia raviks kaaliumi tasakaalu taastamine

Vereringe kollapsi korral kasutada šoki asendit ja vajadusel šoki ravi.

Esmaabi anafülaktilise šoki korral:

Esimeste sümptomite (nahareaktsioonid nagu urtikaaria või punetus, rahutus, peavalu, liigne higistamine, iiveldus, tsüanoos) ilmnemisel rajada veenitee.

Lisaks teistele standardsetele esmaabivõtetele:

- asetada asetada patsient selili, jalad ülespoole
- hoida hingamisteed vabad, vajadusel hapnikravi.
- vajadusel kasutada ka teisi intenziivravi meetmeid (adrenaliini, vedelikumahu asendajate või glükokortikoidide manustamist).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lingudiureetikumid; ATC-kood: C03CA04

Toimemehhanism

Torasemiidil on salureetiline toime, mis seisneb neerude Henle lingu ülenevas osas naatriumi ja kloori tagasiimendumise inhibeerimises.

Farmakodünaamilised toimed

Inimestel saavutab diurees maksimumi esimese tunni jooksul pärast ravimi intravenooset ja 2...3 tundi pärast suukaudset manustamist ning püsib kuni 12 tundi. Annuste 5...100 mg manustamisel tervetele uuritavatele täheldati diureesi suurenemist proportsionaalselt annuse logaritmiga. Diurees võib suureneka ka juhul, kui teiste diureetikumide (nt distaalse toimega tiasiidid) toime on olnud ebapiisav, näiteks neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Nende omaduste tõttu vähendab torasemiid turseid. Südamepuudulikkuse korral paraneb patsiendi üldseisund ning samuti südamelihase talitus, kuna väheneb südame eel- ja järelkoormus.

Suukaudsel manustamisel saabub torasemiidi antihüpertensiivne toime aeglaselt, esimese ravinädala jooksul. Maksimaalne vererõhku alandav toime saabub hiljemalt 12 nädala jooksul. Torasemiid alandab vererõhku, vähendades perifeerset vastupanu.

See toime põhineb elektrolüütide tasakaalu häire normaliseerimisel, peamiselt toimub arteriseina lihaskiududes kõrgvererõhuga haigetel esineva vaba Ca⁺⁺ suurenenud aktiivsuse vähenemine.

Arvatavasti see toime vähendab veresoonte ülemäärast kontraktiilsust või reageerimist endogeensetele pressoorsetele ainetele, nt katehhoolamiinidele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast suukaudset manustamist imendub torasemiid kiiresti ja peaaegu täielikult, maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 1...2 tunni jooksul.

Ravimi biosaadavus on 80...90%, täileiku imendumise korral. Imendumine seedetraktist on peaaegu täielik, metabolism esmasel maksapassaažil on maksimaalselt 10...20%.

Kahest uuringust saadud samasuguste andmete põhjal väheneb koos toiduga manustamisel torasemiidi (ajast sõltuv) imendumiskiirus (madalam C_{max} ja suurem t_{max}), kuid torasemiidi üldist imendumist koos toiduga manustamine ei mõjuta.

Torasemiidi seonduvus plasmavalkudega on üle 99%, tema metaboliitide M1, M3 ja M5 seonduvus on vastavalt 86%, 95% ja 97%. Torasemiidi jaotusruumala (V_z) on 16 liitrit.

Biotransformatsioon

Inimesel moodustub torasemiidi ainevahetuse käigus kolm metaboliiti: M1, M3 ja M5. Teisi metaboliite ei ole kirjeldatud. Metaboliidid M1 ja M5 tekivad fenüülringi metüülrühma astmelisel oksüdeerimisel karboksüülhappeks, metaboliit M3 aga fenüülringi hüdroksüleerimisel.

Loomkatsetes leitud metaboliite M2 ja M4 ei ole inimesel kindlaks tehtud.

Eritumine

Tervetel inimestel on torasemiidi ja tema metaboliitide terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) 3...4 tundi. Torasemiidi totaalne kliirens on 40 ml/min, renaalne kliirens ligikaudu 10 ml/min.

Uriiniga eritub ligikaudu 80% manustatud annusest, millest on torasemiidi keskmiselt 24%, metaboliiti M1 ligikaudu 12%, metaboliiti M3 ligikaudu 3% ja metaboliiti M5 ligikaudu 41%. Põhimetaboliidil M5 ei ole diureetilist toimet; ligikaudu 10% farmakokineetilisest toimest kuulub metaboliitidele M1 ja M3.

Neerupuudulikkuse korral jäävad torasemiidi totaalne kliirens ja eritumise poolväärtusaeg muutumatuks, M3 ja M5 poolväärtusajad on aga pikenenud. Farmakodünaamiline toime jääb muutumatuks, neerupuudulikkuse raskusaste toimeaega ei mõjuta. Torasemiid ja tema metaboliidid hemodialüüsil või hemofiltratsioonil oluliselt ei eritu.

Maksafunktsiooni häirega või südamepuudulikkusega patsientidel on torasemiidi ja metaboliidi M5 eritumise poolväärtusaeg veidi pikenenud, uriiniga erituvate ainete hulk on aga samasugune nagu tervetel.

Seetõttu ei esine torasemiidi ja tema metaboliitide kumulatsiooni.

Lineaarsus

Torasemiidi ja tema metaboliite iseloomustab lineaarne kineetika, st maksimaalne kontsentratsioon plasmas ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurenevad võrdeliselt annuse suurenemisega.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilised, kroonilise toksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud, mis teostatud loomkatsetes ei välista toimet rasedusele ja/või loote arengule ja/või sünnitusele ja/või postnataalsele arengule. Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Ehkki reproduktsiooni toksilisuse uuringud ei näidanud rottidel teratogeenset toimet, täheldati suurte annuste kasutamisel toksilisust lootele ja emasloomale (rott, küülik).

Torasemiid läbib rottidel platsentaarbarjääri. Toimet viljakusele ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, maisitärklis, kolloidne ränidioksiid, veevaba, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast PVC-st blisterpakend, mis on kaetud alumiiniumfooliumiga.

Pakendis 30, 50 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1 Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Trifas Cor: 287899
Trifas 10 mg: 287599

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Trifas Cor: 17.12.1999/28.01.2015
Trifas 10 mg: 17.12.1999/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud **jaanuaris 2015**