

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trifas 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg torasemiidi.

INN. *Torasemidum*

Torasemiid on ravimpreparaadis stabiilse 1. tüüpi modifikatsioonina.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

97 mg laktoosmonohüdraati (vt lõigud 4.4 ja 6.1).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid.

Valged, ümmargused, veidi kumerad ja kaldus servadega tabletid, mille mõlemal küljel on ristpoolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks või veeranditeks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Residuaalse diureesi säilitamiseks raske neerupuudulikkuse korral – ka dialüüsi puhul, kui esineb arvestatav residuaalne diurees (rohkem kui 200 ml 24 tunni jooksul) – kui esinevad tursed, efusioonid ja/või hüpertensioon.

Trifas 200 mg on näidustatud vaid patsientidel, kelle neerufunktsioon on oluliselt vähenenud (kreatiniini kliirens on väiksem kui 20 ml/min ja/või kreatiniini kontsentratsioon seerumis on suurem kui 6 mg/dl).

Märkus.

Trifas 200 mg tohib kasutada ainult äärmiselt raske neerukahjustuse korral ja mitte normaalse neerufunktsiooni puhul (vt lõik 4.3).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Märkus.

Ravi ajal Trifas 200 mg tablettidega peab arst patsienti tähelepanelikult jälgima.

Individuaalne annus oleneb neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmest.

Ravi tuleb alustada neljandikuga Trifas 200 mg tabletist (vastab 50 mg torasemiidile) päevas mg. Ebapiisava uriinierituse korral võib annust suurendada 1/2 Trifas 200mg tabletini (vastab 100 mg torasemiidile) kuni maksimaalselt 1 Trifas 200mg tabletini (vastab 200 mg torasemiidile) päevas .

Lapsed

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

Maksapuudulikkusega patsiendid

Maksapuudulikkusega patsientidel tuleb ravi läbi viia ettevaatusega, sest torasemiidi plasmakontsentratsioon võib suurened (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski ei ole piisavalt võrdlusuuringuid eakate ja nooremate patsientide vahel läbi viidud.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata hommikul tervelt koos vähe koguse vedelikuga. Torasemiidi biosaadavus ei sõltu toidu tarbimisest.

Tablette saab ristikujulisele poolitusjoone tõttu kergesti jagada kaheks või neljaks osaks . Jaotamiseks asetatakse tablett kõvale alusele (nt lauale või tööpinna) ristikujulise poolitusjoonega ülespoole. Tabletile vajutatakse mõlema käe nimetissõrmedega ühest murdejoonest vasakul ja paremal poolel, nii et tablett murdub pooleks. Tabletiveerandite saamiseks murtakse poolikud tabletid samal viisil kaheks.

4.3 Vastunäidustused

Trifas 200 mg tablette ei tohi kasutada, kui esineb:

- ülitundlikkus torasemiidi, sulfonüüluureate või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes; mg,
- anuuriaga neerupuudulikkus,
- maksakooma või prekooma,
- hüpotensioon,
- hüpovoleemia,
- hüponatreemia, hüpokaleemia,
- tõsine urineerimishäire (nt tingituna prostata hüpertroofiast),
- imetamine (vt lõik 4.6),
- normaalne või mõõdukalt vähenenud neerufunktsioon (kreatiniini kliirens üle 30 ml minutis ja/või kreatiniini kontsentratsioon seerumis alla 3,5 mg/dl) ülemäärase vee ja elektrolüütide kaotuse ohu tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et 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 tsefaloporiinidega,

- patoloogilised muutused vereanalüüsis (nt trombotsütopeenia või aneemia neerupuudulikkuseta patsientidel),
- nefrotoksilistest ainetest tingitud neerupuudulikkus,
- alla 12-aastased lapsed
- kreatiniini kliirens vahemikus 20 kuni 30 ml minutis ja/või kreatiniini kontsentratsioon seerumis 3,5 kuni 6 mg/dl.

Trifas 200 mg tablettide kasutamine võib põhjustada positiivseid dopingutestide tulemusi. Ei ole võimalik ennustada toimeid tervisele, kui Trifas 200 mg tablette väärkasutatakse dopingueesmärkidel, välistada ei saa tervisekahjustusi.

Trifas 200 mg tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Torasemiid suurendab teiste vererõhku langetavate 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 diabeedivastaste ravimite toimet.

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

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

Torasemiid võib eriti ravi korral suurte annustega raskendada järgmisi kõrvaltoimeid: aminoglükosiidantibiootikumide (nt kanamütsiin, gentamütsiin, tobramütsiin), tsütostaatilistelt aktiivsete plaatina derivaatide oto- ja nefrotoksilised toimed, samuti tsefalosporiinide nefrotoksilised toimed.

Torasemiid võib tugevdada teofüllüüni toimeid ja kuraaretaoliste ravimite lihaseid lõõgastavat toimet.

Lahtistid ning mineralo- ja glükokortikoidid võivad suurendada torasemiidist tingitud kaaliumikaotust.

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

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

Samaaegne ravi kolestüramiiniga võib vähendada suukaudse torasemiidi imendumist ja seega ka toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piisav kliiniline kogemus torasemiidi toime kohta rasedatel on piiratud või puudub. Loomkatsetes on ilmnunud kahjulik toime reproduktiivsusele. Loomkatsed on näidanud, et torasemiid läbib platsentaarbarjääri. (vt lõik 5.3). Seetõttu ei ole Trifas 200 mg kasutamine raseduse ajal soovitatav. Kuni ei ole saadaval edasisi andmeid, võib torasemiidi manustada raseduse ajal ainult siis, kui see on hädavajalik. Kasutada võib ainult väikseimat efektiivset annust.

Diureetikumid ei ole rasedatel hüpertensiooni või tursete raviks sobivad, sest need võivad kahjustada platsenta perfusiooni ja seega loote emakasisest kasvu. Kui siiski tuleb südame- või neerupuudulikkusega rasedatele torasemiidi manustada, peab täpselt jälgima elektrolüütide ja hematokriti väärtusi ning loote kasvu.

Imetamine

Andmed torasemiidi eritumise kohta rinnapiima inimestel või loomadel puuduvad. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Seetõttu on torasemiidi kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui kasutamine imetamise ajal on vältimatu, tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi terapeutiliste annuste kasutamisel võib torasemiid muuta reaktsioonikiirust sellisel määral, et võib kahjustada võimet osaleda aktiivselt liikluses, töötada masinatega või töötada ilma kindla jalgealuseta. See kehtib eriti ravi alustamisel, annuse suurendamisel, ravimpreparaadi vahetamisel, uue ravimi lisamisel raviskeemi või seoses alkoholi tarvitamisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Alltoodud kõrvaltoimed võivad esineda ravi ajal Trifas 200 mg tablettidega. Kõrvaltoimete hindamisel võetakse aluseks järgmised esinemissagedused:

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 maksatalitluse häirega 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- happe-, kreatiniini- ja lipiididesisaldust veres.

Latentse või manifesteerunud diabeedi korral tuleb jälgida ka süsivesikute ainevahetust, sest 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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intoksikatsiooni sümptomid

Tüüpiline mürgistuse pilt ei ole teada. Üleannustamise puhul võib tekkida tugev diurees koos vedeliku ja elektrolüütide kaoga, võivad esineda somnolentsus, segasussündroom, sümptomaatiline hüpotensioon, tsirkulatoorne kollaps ja seedetrakti sümptomid.

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 ei ole dialüüsitarv, seega ei aita hemodialüüs selle eritumist kiirendada.

Ravi hüповoleemia korral: vedelikumahu asendamine.

Ravi hüpokaleemia korral: kaaliumi asendamine.

Ravi tsirkulatoorse kollapsi korral: asend šoki ilmnemisel, vajadusel šoki ravi.

Kohesed meetmed anafülaatilise šoki korral:

Esimeste sümptomite (nt nahareaktsioonide, nagu urtikaaria või punetus, rahutus, peavalu, liigne higistamine, iiveldus, tsüanoos) ilmnemisel:

- luua veenitee;
- lisaks teistele standardsetele esmaabivõtetele asetada patsient selili, jalad ülespoole, hoida hingamisteed vabad, manustada hapnikku;
- vajaduse korral tuleb kasutada ka teisi intensiivravi meetmeid (sealhulgas adrenaliini, vedelikumahu asendajate, glükokortikoidide manustamine).

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 intravenoosset ja 2...3 tundi pärast suukaudset manustamist ning püsib kuni 12 tundi. Annuste 5...100 mg manustamisel tervetele isikutele täheldati diureesi suurenemist proportsionaalselt annuse logaritmiga (lingudiureetiline aktiivsus). Diurees võib suureneka ka juhul, kui teiste diureetikumide (nt distaalse toimega tiasiidid) toime on olnud ebapiisav, näiteks neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Patsientidel, kellel on raske või terminaalne neerupuudulikkus, põhjustab torasemiid tursete vähenemist ja kõrgeenenud arteriaalse vererõhu alanemist.

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% täieliku imendumise korral, 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 kõrgem $t_{\max}$), 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%. Jaotusruumala (V_z) on 16 liitrit.

Biotransformatsioon

Inimesel moodustub torasemiidi ainevahetuse käigus kolm metaboliiti: M1, M3 ja M5. Teiste metaboliitide esinemise kohta puuduvad tõendid. 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 kogukliirens 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% farmakokineetilise toimest on omistatav metaboliitidele M1 ja M3 koos.

Neerupuudulikkuse korral jäävad torasemiidi kogukliirens ja eritumise poolväärtusaeg muutumatuks, M3 ja M5 poolväärtusajad on aga pikenenud. Farmakodünaamiline profiil jääb muutumatuks, neerupuudulikkuse raskusaste toime kestust 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 kogused vastavad suures osas tervete inimeste omadele.

Seetõttu ei ole torasemiidi ja tema metaboliitide kumuleerumine oodatav.

Lineaarsus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilised, kroonilise toksilisuse, mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringud loomadel ei ole näidanud tõendeid suurenenud kasutamise ohtlikkusest inimesel.

Ehkki reproduktsioonitoksilisuse uuringud ei näidanud rottidel teratogeenset toimet, täheldati suurte annuste kasutamisel toksilisust lootele ja emasloomale tiinetel küülikutel ja rottidel. Oli võimalik näidata, et rottidel läbib torasemiid platsentat. Toimet viljakusele ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat,
mikrokristalne tselluloos,
povidoon K25,
krospovidoon,
magneesiumstearaat (Ph Eur.) (taimne).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast PVCst blister, kaetud alumiiniumfooliumiga.
Pakendis 30, 50 ja 100 tabletti.

6.6 Erinõuded ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Kasutamata ravimpreparaat 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 NUMBER

313600

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.2000/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud **märtsis 2015**