

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Триграм 5 mg таблетки
Триграм 10 mg таблетки

Trigram 5 mg tablets
Trigram 10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20230068/69
Разрешение №	62137-5, 05-04-2023
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Триграм 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg торасемид (torasemide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 89,8 mg лактоза монохидрат.

Триграм 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg торасемид (torasemide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка съдържа 179,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Триграм 5 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки, с делителна черта, с диаметър 7,0 mm $\pm$ 1 mm.

Триграм 10 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки, с делителна черта, с диаметър 9,0 mm $\pm$ 1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Лечение и профилактика на рецидив на оток и/или изливи, причинени от сърдечна недостатъчност.

Триграм е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Есенциална хипертония

Препоръчителната доза е 2,5 mg торасемид дневно ($\frac{1}{2}$ таблетка от 5 mg).

Понижаващото кръвното налягане действие започва през първата седмица от лечението, като достига най-висока степен след около 12 седмици.

Ако не се постигне нормализиране на кръвното налягане след 12-седмично лечение, дозата може да се увеличи до една таблетка Триграм от 5 mg дневно.



Дозата не трябва да се увеличава допълнително на 1 таблетка Тригрим 5 mg дневно, тъй като това няма да доведе до по-голямо понижениe на кръвното налягане.

Сърдечен оток и/или изливи, дължащи се на сърдечна недостатъчност

Лечението започва с 5 mg торасемид дневно. Обикновено това е поддържащата доза.

Лечение с 10 mg торасемид е показано, ако ефектът от обичайната доза от 5 mg торасемид дневно е недостатъчен.

В зависимост от тежестта на състоянието, дозата може да се увеличи до 20 mg торасемид дневно.

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на торасемид при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена. Няма налични данни.

Чернодробно увреждане

Лечението трябва да се провежда с внимание при пациенти с чернодробна недостатъчност, тъй като може да се увеличат плазмените нива на торасемид (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Не се провеждат сравнителни проучвания между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели, сутрин с малко течност.

Бионаличността на торасемид не зависи от приема на храна.

Тригрим обикновено се използва като дългосрочно лечение или до отшумяване на отоците.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, сулфанилурейни препарати или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Бъбречна недостатъчност с анурия
- Чернодробна кома до възстановяване или прекома
- Хипотония
- Хиповолемия
- Хипонатриемия
- Хипокалиемия
- Значителни смущения при уриниране (напр. в резултат на простатна хипертрофия)
- Кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради недостатъчния терапевтичен опит, торасемид не трябва да се прилага при:

- Подагра
- Сърдечни аритмии (напр. SA блок, AV блок II или III степен)
- Едновременно лечение с литий, аминогликозиди или цефалоспорин
- Патологични промени на алкално-киселинното равновесие
- Патологични промени на кръвната картина (тромбоцитопения или анемия при пациенти без бъбречна недостатъчност)
- Бъбречна недостатъчност, причинена от нефротоксични вещества
- Деца и юноши на възраст под 18 години.



Забележка

При продължително лечение с торасемид се препоръчва редовно проследяване на електролитния баланс, и в частност на серумния калий, стойностите на кръвната захар, пикочната киселина, креатинина и липидите, в кръвта и броя на кръвните клетки (еритроцити, левкоцити, тромбоцити).

Особено внимание трябва да се обръща при започване на лечението на пациенти в старческа възраст, за признаци на загуба на електролити и хемоконцентрация.

Употребата на Тригрим може да доведе до фалшиво положителен резултат при допинг контрол. Употребата на Тригрим като допингово средство може да застраши общото здраве.

Тригрим съдържат лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните взаимодействия на този лекарствен продукт трябва да се имат предвид:

Торасемид потенцира ефекта на други антихипертензивни лекарства, особено този на ACE инхибиторите. Ако ACE инхибитори се дават допълнително или непосредствено след терапия с торасемид, може да настъпи тежка хипотония. Може да се увеличи рискът от ACE-индуцирана бъбречна недостатъчност.

Предизвиканият от торасемид калиев дефицит може да доведе до ускоряване и увеличаване на нежеланите реакции при едновременно прилагане на дигиталисови препарати.

Торасемид може да намали ефекта на антидиабетните лекарства.

Пробенецид и нестероидните противовъзпалителни лекарства (напр. индометацин, ацетилсалицилова киселина) може да намалят диуретичния и хипотензивния ефект на торасемид. Диуретиците може да повишат риска от бъбречна недостатъчност, индуцирана от НСПВЛ.

Торасемид, особено във високи дози, може да потенцира нефротоксичните и ототоксичните ефекти на аминоклиозидните антибиотици (напр. канамицин, гентамицин, тобрамицин), токсичността на платиновите цитостатици и нефротоксичността на цефалоспорините.

Торасемид може да повлияе ефекта на теофилин, както и миорелаксиращия ефект на кураре-подобните лекарствени продукти (повишаване или потискане). Препоръчва се проследяване на нивата на серумния теофилин.

Лаксативите, а също и минерало- и глюкокортикоидите, могат да повишат загубата на калий, предизвикана от торасемид.

Едновременното лечение с торасемид и литий може да доведе до увеличена серумна концентрация на лития и така да увеличи ефекта и нежеланите реакции на лития.

Торасемид може да намали вазоконстрикторното действие на катехоламините (напр. адреналин, норепинефрин).

Съвместното приложение с холестирамин може да намали пероралната резорбцията на торасемид и по този начин да намали ефекта му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Няма достатъчен клиничен опит относно ефекта на торасемид върху ембриона и фетуса. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При експерименти с животни, торасемид преминава през плацентната бариера (вж. точка 5.3). До натрупване на достатъчно данни, торасемид трябва да се използва при бременност, само ако е задължително. Трябва да се използва най-ниската възможна доза.

Диуретиците не са подходящи за рутинно лечение на хипертония и оток по време на бременност, тъй като могат да попречат на плацентарната дифузия и да повлияят на вътрематочния растеж. Ако торасемид се прилага на бременна жена в случай на сърдечна или бъбречна недостатъчност, трябва стриктно да се проследяват електролитите и хематокрита, както и растежа на плода.

Кърмене

Няма достатъчно данни, дали торасемид преминава в майчиното мляко. Не може да се изключи риск за новороденото/детето. Ето защо приложението на торасемид по време на кърмене е противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се реши, дали да се прекъсне кърменето или лечението с торасемид. Трябва да се преценят ползата от кърменето за бебето и от терапията за майката.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на торасемид върху фертилитета при хора. При проучвания с животни не се наблюдават ефекти на торасемид върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори при правилна употреба, торасемид, може да повлияе способността за шофиране, работата с машини или работата без стабилна опора. Това се отнася особено при започване на лечението, при повишаване на дозата или в случай на замяна на лекарствени продукти или започване на съпътстващо лечение, както и при едновременна употреба с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност съгласно следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$), неизвестни (честотата не може да се определи от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: тромбцитопения, еритропения, левкопения.

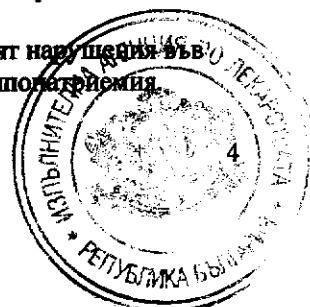
Нарушения на имунната система

Много редки: алергични реакции като сърбеж (пруритус), кожни обриви (екзантем), чувствителност към светлина (фоточувствителност), тежки кожни реакции.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: влошаване на метаболитна ацидоза, мускулни крампи (особено в началото на лечението), увеличена концентрация на пикочната киселина и глюкозата в кръвта, както и на липидите в кръвта (триглицериди, холестерол), хипокалиемия (в съчетание с диета, с нисък прием на калий, при повръщане, диария, след използване на високи дози лаксативи, както и при пациенти с хронична чернодробна дисфункция).

В зависимост от дозата и продължителността на лечението могат да настъпят нарушения във водно-електролитния баланс, особено хиповолемия, хипокалиемия и/или хипонатриемия.



Съдови нарушения

Много редки: в резултат от хемоконцентрацията могат да се проявят тромбоемболични усложнения, състояние на объркване, както и сърдечни и централни циркулаторни нарушения (вкл. сърдечна и мозъчна исхемия). Това може да доведе до аритмии, ангина пекторис, остър миокарден инфаркт или синкоп.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: стомашно-чревни нарушения (напр. липса на апетит, болка в стомаха, гадене, повръщане, диария, запек), особено в началото на лечението.

Много редки: панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишени нива на някои чернодробни ензими (ГТТ) в кръвта.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: повишаване на концентрациите на креатинина и уреята в кръвта.

При пациенти с нарушения при уриниране (напр. поради хиперплазия на простатата), повишеното образуване на урина може да доведе до ретенция на урина и до преразтягане на пикочния мехур.

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Чести: главоболие, замаяване, умора, астения (особено в началото на лечението)

Нечести: сухота в устата, парестезия

Много редки: нарушения в зрението, шум в ушите, загуба на слух.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Не е известна типична клинична картина на интоксикацията. Предозирането може да доведе до увеличена диуреза с опасност от загуба на течност и електролити, което може да доведе до сомнолентност и обърканост, симптоматична хипотония и циркулаторен колапс и стомашно-чревни нарушения.

Лечение в случай на интоксикация

Не е известен специфичен антидот. Симптомите на предозиране налагат намаляване на дозата или преустановяване на лечението с торасемид и едновременно заместване на течностите и електролитите (под контрол!).

Торасемид не се диализира и следователно хемодиализата не ускорява неговото елиминиране.

Лечение при хиповолемия: обемозаместителна терапия.

Лечение при хипокалиемия: Заместване на калия.

Лечение при циркулаторен колапс: Поставяне на пациента в антишоково положение. Ако е



необходимо – антишокова терапия.

Незабавно действие при анафилактичен шок:

При първи признаци (напр. кожни реакции като уртикария или зачервяване, безпокойство, главоболие, потене, гадене, цианоза):

- Осигуряване на венозен достъп за приложение на лекарства.
- Между другите обикновени спешни мерки, да се поставят главата и горната част на тялото в ниско положение, поддържане на адекватен достъп на въздух и обдишване, прилагане на кислород.
- Ако е необходимо по-нататъшни интензивни мерки (напр. приложение на епинефрин, обемозаместителна терапия, глюкокортикоиди).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бримкови диуретици, сулфонамиди, чисти;
АТС код: C03CA04

Механизъм на действие

Торасемид притежава салуретичен ефект, който се основава на потискане на бъбречната резорбция на натрий и хлор в асцендентното рамо на бримката на Хенле.

При хора диуретичният ефект след i.v. и перорално приложение се постига бързо с максимален ефект на първия час или до два-три часа и продължава до 12 часа. При здрави доброволци се наблюдава увеличение на диурезата, пропорционално на логаритъма на дозата ("високотаванна активност") се наблюдава при дози в рамките на 5 - 100 mg. Увеличение на диурезата може да има също, ако други диуретици (напр. тиазиди, действащи в дисталните тубули) вече не са достатъчно ефективни, напр. при увредена бъбречна функция.

Вследствие на тези свойства, торасемид води до реабсорбция на отоците. При сърдечна недостатъчност, торасемид подобрява симптоматиката, като подобрява миокардната функция посредством понижаване на пред- и след натоварването на сърцето.

След перорално приложение, антихипертензивния ефект на торасемид започва бавно през първата седмица на лечението. Максималният антихипертензивен ефект се постига не по-късно от около 12 седмици. Торасемид понижава кръвното налягане, като понижава периферното съпротивление. Този ефект се обяснява с нормализирането на нарушения електролитен баланс, главно с намаляването на повишената активност на свободните Ca^{2+} йони в съдовите гладкомускулни клетки на артериите, наблюдаващите на хипертонични пациенти. Това вероятно намалява повишения контрактилитет или съдовия отговор към ендогенни пресорни субстанции, напр. катехоламини.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорален прием торасемид се абсорбира бързо и почти напълно; максималните серумни нива се достигат до 1-2 часа.

Бионаличността е около 80 - 90 %, при предполагаема пълна резорбция, ефектът на първо преминаване през черния дроб достига максимум от 10 - 20 %.

Данни от две проучвания показват, че въпреки че (зависимата от времето) скорост на резорбцията на торасемид намалява след прием на храна (по-ниска C_{max} и повишени стойности на t_{max}), общата резорбция на торасемид не се повлиява от приема на храна.



Повече от 99% от торасемид се свързва с плазмените протеини, метаболитите M1, M3 и M5 се свързват съответно 86%, 95% и 97%. Наблюдаваният обем на разпределение (V_z) е 16 l.

Биотрансформация

При хора торасемид се метаболизира до три активни метаболита M1, M3 и M5. Няма данни за съществуването на други метаболити. Метаболитите M1 и M5 се получават чрез постепенно окисдиране на метиловата група на фениловия пръстен до карбоксилна киселина, а метаболитът M3 чрез хидроксилиране на пръстена.

Метаболитите M2 и M4, открити при експерименти с животни, не се откриват при хора. Торасемид и метаболитите му се характеризират с дозово-линейна кинетика, т.е. максималната серумна концентрация и площта под кривата нарастват пропорционално с дозата.

Елиминиране

Времето на полуживот ($t_{1/2}$) на торасемид и неговите метаболити е три до четири часа при здрави лица. Общият клирънс на торасемид е 40 ml/min и бъбречният клирънс е около 10 ml/min.

Торасемид се елиминира чрез метаболизиране в черния дроб и по-нататъшна екскреция на непроменената субстанция и метаболитите чрез бъбреците.

При здрави доброволци, приблизително 80% от приложената доза се открива в урината под формата на торасемид и метаболитите му в следното средно процентно съдържание - торасемид около 24%, M1 около 12%, M3 около 3%, M5 около 41%. Основният метаболит M5 няма диуретичен ефект. Приблизително 10% от фармакокинетичния ефект се дължи на активните метаболити M1 и M3.

При бъбречна недостатъчност, общият клирънс и времето на полуелиминиране на торасемид остават непроменени, полуелиминиране на метаболитите му M3 и M5, се удължава. Въпреки това фармакодинамичният профил остава непроменен и времето на действие не се повлиява от степента на бъбречната недостатъчност. Торасемид и неговите метаболити се излъчват в незначителна степен чрез хемодиализа или хемофилтрация.

При пациенти с нарушена чернодробна функция или сърдечна недостатъчност, елиминационният полуживот на торасемид и метаболита M5 е леко удължен; количествата на веществата, излъчени в урина отговарят на тези при здрави хора. Следователно не може да се очаква кумулиране на торасемид и неговите метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Експериментите с животни за фармакология на безопасността, хронична токсичност, репродуктивна токсичност и такава в/у плода, мутагенност и канцерогенност, предклиничните данни не предполагат по-висок риск при хора.

В проучванията за репродуктивна токсичност няма данни за тератогенни ефекти при плъхове, но при високи дози у бременни зайци и плъхове се наблюдават токсични ефекти за плода и майката. При плъхове е възможно демонстриране на преминаване на торасемид през плацентата. Ефекти върху фертилитета не са наблюдавани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Безводен, колоиден силициев оксид
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Лекарственият продукт се опакова в PVC/алуминиеви блистери, поставени в картонена кутия по 30 таблетки, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Триграм 5 mg таблетки: Рег. №

Триграм 10 mg таблетки: Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

9/2022

