

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 0,5 mg trandolaprila.

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 2,0 mg trandolaprila.

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 4,0 mg trandolaprila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 kapsula od 0,5 mg sadrži 83,5 mg laktoze hidrata

1 kapsula od 2 mg sadrži 82,0 mg laktoze hidrata

1 kapsula od 4 mg sadrži 164,0 mg laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule

Tvrde želatinozne kapsule, veličine „4“, neprozirne, kapa je žute, a tijelo kapsule crvene boje. Kapsule su ispunjene bijelim do skoro bijelim granuliranim prahom. Na žutoj neprozirnoj kapi kapsule crnom tintom je otisnuto „F“, a na crvenom neprozirnom tijelu kapsule „03“.

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule

Tvrde želatinozne kapsule, veličine „4“, neprozirne, kapa i tijelo kapsule su crvene boje. Kapsule su ispunjene bijelim do skoro bijelim granuliranim prahom. Na crvenoj neprozirnoj kapi kapsule crnom tintom je otisnuto „F“, a na crvenom neprozirnom tijelu kapsule „06“.

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule

Tvrde želatinozne kapsule, veličine „2“, neprozirne, kapa je kestenjastosmeđe, a tijelo kapsule crvene boje. Kapsule su ispunjene bijelim do skoro bijelim granuliranim prahom. Na kestenjastosmeđoj neprozirnoj kapi kapsule crnom tintom je otisnuto „F“, a na crvenom tijelu kapsule „07“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Blaga ili umjerena hipertenzija
- Disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda

Pokazalo se da trandolapril povećava stopu preživljavanja nakon infarkta miokarda u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija $\leq 35\%$) s ili bez simptoma srčanog zatajenja i/ili rezidualnom ishemijom.

Dugotrajna primjena trandolaprila značajno smanjuje smrtnost uzrokovanu kardiovaskularnim poremećajima. Također značajno smanjuje rizik iznenadne smrti i pojavnost teškog i na terapiju otpornog zatajenja srca.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Hipertenzija

U odraslih bolesnika koji se ne liječe diureticima, nemaju srčano zatajenje ili insuficijenciju bubrega ili jetre, preporučena je početna jednokratna dnevna doza 0,5 mg trandolaprila. Dozom od 0,5 mg terapijski se odgovor postiže samo kod manjeg broja bolesnika. Zbog toga dozu treba postupno povećavati ovisno o terapijskom odgovoru u razmacima od 2 do 4 tjedna, do najveće dopuštene jednokratne dnevne doze koja iznosi 4 mg trandolaprila.

Doza održavanja u pravilu iznosi 1 do 2 mg trandolaprila kao jednokratna dnevna doza. Ako se zadovoljavajući terapijski odgovor ne može postići niti dozom od 4 mg, potrebno je razmotriti kombinirano liječenje (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda

Poslije infarkta miokarda liječenje se može započeti već trećeg dana. Početna dnevna doza je 0,5 mg. Potom se doza postupno povećava do najviše 4 mg kao jednokratna dnevna doza. Ovisno o podnošljivosti (npr. ako se pojavi simptomatska hipotenzija), povećavanje doze može se privremeno obustaviti.

U slučaju hipotenzije, mora se provjeriti i po potrebi smanjiti doze svih konkomitantnih antihipertenzivnih lijekova, npr. vazodilatatora, nitrata i diuretika.

Dozu trandolaprila treba smanjiti samo ako navedene mjere nisu djelotvorne ili se ne mogu provesti.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trandolaprila u djece nisu ustanovljene.

Starije osobe

Doziranje u starijih osoba jednako je kao i kod odraslih bolesnika. Nije potrebno smanjenje doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i jetre. Potreban je oprez kod starijih bolesnika koji se istodobno liječe diureticima, imaju kongestivno zatajenje srca ili insuficijenciju bubrega ili jetre. Dozu se mora titrirati prema potrebi da kontrolira krvni tlak.

Prethodno liječenje diureticima

U bolesnika kod kojih postoji opasnost od stimulacije reninsko-angiotenzinskog sustava (npr. bolesnici s manjkom vode i soli) primjenu diuretika treba obustaviti 2 do 3 dana prije početka liječenja trandolaprilom u dozi od 0,5 mg kako bi se smanjila vjerojatnost pojave simptomatske hipotenzije. Ako je potrebno, primjena diuretika može se nastaviti kasnije.

Srčana insuficijencija

U hipertenzivnih bolesnika sa srčanim zatajenjem, bez obzira postoji li ili ne i bubrežna insuficijencija, može se tijekom liječenja ACE inhibitorima pojaviti simptomatska hipotenzija. U takvih bolesnika liječenje treba započeti dozom od 0,5 mg trandolaprila jedanput na dan, a bolesnike pomno nadzirati u bolničkim uvjetima.

Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s blago ili umjereno narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 10-70 ml/min) preporučene su doze jednake dozama za odrasle i starije osobe. Bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 10 ml/min) preporučuje se dati smanjenu početnu dozu trandolaprila potom se doza s vremenom titrira do željenog učinka, ali maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 2 mg. U takvih bolesnika liječenje mora biti pod pomnim medicinskim nadzorom.

Dijaliza: Nije sa sigurnošću utvrđeno mogu li se trandolapril ili trandolaprilat odstraniti dijalizom. Međutim, pretpostavlja se da dijaliza može odstraniti djelatnu tvar (trandolaprilat) iz cirkulacije i tako poremetiti regulaciju krvnog tlaka. Zbog toga bolesnikov krvni tlak treba pomno nadzirati tijekom dijalize, a dozu trandolaprila po potrebi prilagoditi.

Doziranje kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije smanjeni metabolički klirens izvorne supstancije trandolaprila i njegova aktivnog metabolita trandolaprilata uzrokuje izrazit porast razine trandolaprila u

plazmi i nešto manji porast razine trandolaprilata. Zbog toga liječenje trandolaprilom treba započeti dozom od 0,5 mg jedanput na dan pod pomnim medicinskim nadzorom.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji ACE inhibitor
- Angioneurotski edem u anamnezi povezan s primjenom ACE inhibitora
- Nasljedni/idiopatski angioneurotski edem
- Istodobna primjena lijeka Trandolapril PharmaS s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidi dijelove 4.4 i 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trandolapril se ne smije davati bolesnicima s aortnom stenozom ili opstrukcijom krvnih žila koje izlaze iz srca.

Anafilaktoidna reakcija i moguće povezne reakcije

Desenzitacija

Anafilaktoidne reakcije (u nekim slučajevima po život opasne) mogu se javiti kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore za vrijeme desenzitacije protiv otrova životinja.

Afereza lipoproteina niske gustoće (LDL)

Zabilježene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod bolesnika koji su za vrijeme LDL afereze uzimali ACE inhibitore.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Bolesnici s renovaskularnom hipertenzijom

ACE inhibitori se mogu koristiti sve dok ne počne kurativno liječenje renovaskularne hipertenzije, ili ako se takav postupak ne može provesti. Rizik od teške arterijske hipotenzije i insuficijencije bubrega povećan je ako se bolesnici s prethodnom jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije liječe ACE inhibitorom. Diuretici mogu dodatno povećati taj rizik. Do gubitka bubrežne funkcije može doći i kod samo malih promjena serumskog kreatinina, čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije. U tih bolesnika liječenje treba započeti niskim dozama i uz pažljivu prilagodbu doze u bolnici pod strogim liječničkim nadzorom. Potrebno je obustaviti liječenje diureticima te pratiti funkciju bubrega i kalij u serumu u početnim tjednima liječenja.

Općenito

U nekih bolesnika koji već dobivaju diuretik, osobito ako je to liječenje nedavno uvedeno, može nakon uvođenja trandolaprila u liječenje doći do prekomjernog pada krvnog tlaka.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min možda će biti potrebno smanjiti dozu trandolaprila, a bolesnikovu bubrežnu funkciju pomno nadzirati.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kongestivnim srčanim zatajenjem, jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije, pri postojanju samo jednog bubrega, te nakon transplantacije bubrega postoji mogućnost pogoršanja bubrežne funkcije. Kod nekih hipertenzivnih bolesnika bez očitih znakova podležće bolesti bubrega može se pojaviti povišenje dušika u ureji u krvi i kreatinina u serumu, kada se trandolapril uzima istodobno s diuretikom. Moguća je proteinurija, pogotovo u bolesnika s već oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju razmjerno velike doze ACE inhibitora.

Osim toga, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom postoji rizik pojave hiperkalijemije, pa razine elektrolita treba redovito kontrolirati.

Bubrežnu funkciju potrebno je procijeniti prije početka liječenja i pratiti je tijekom liječenja.

Smanjena jetrena funkcija

Budući da je trandolapril prolijek koji se u jetri metabolizira u aktivni metabolit trandolaprilat, bolesnike s narušenom funkcijom jetre potrebno je osobito pomno nadzirati.

Simptomatska hipotenzija

U bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom simptomatska hipotenzija se rijetko pojavljuje nakon uzimanja početne doze ili poslije povišenja doze trandolaprila. Vjerojatnost pojave simptomatske hipotenzije veća je u bolesnika s manjkom soli i tekućine zbog dugotrajne primjene diuretika, smanjenog unosa soli, dijalize, proljeva ili povraćanja. Zato u takvih bolesnika depleciju soli i/ili tekućine treba nadoknaditi, a primjenu diuretika obustaviti prije početka liječenja trandolaprilom.

Slično treba uzeti u obzir za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi prekomjerni pad krvnog tlaka mogao dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Kirurški zahvati/anestezija

Za vrijeme kirurških zahvata ili anestezije anestheticima koji imaju hipotenzivni učinak, trandolapril može blokirati stvaranje angiotenzina II koje nastaje tijekom kompenzatornog lučenja renina. Hipotenzija prouzrokovana spomenutim mehanizmom regulira se odgovarajućim postupcima.

Agranulocitoza i depresija koštane srži

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko se bilježi pojava agranulocitoze i depresije koštane srži (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, kao i o bolesnikovu kliničkom stanju. Te su pojave češće u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, pogotovo onih s pridruženim bolestima vezivnog tkiva krvnih žila. Redovito praćenje broja bijelih krvnih stanica i razine proteina u urinu mora se provoditi u bolesnika s bolestima vezivnog tkiva krvnih žila (npr. eritemski lupus i sklerodermija), osobito ako je povezana s oštećenjem funkcije bubrega i istodobnim korištenjem drugih lijekova, posebice kortikosteroida i antimetabolita. Neutropenija obično nestaje nakon prestanka liječenja ACE inhibitorom.

Hiperkalijemija

Povišenje serumskih koncentracija kalija zapaža se u hipertenzivnih bolesnika, pogotovo ako postoji bubrežna insuficijencija. Vidjeti također dio 4.5.

Među čimbenicima rizika za razvoj hiperkalijemije navode se bubrežna insuficijencija, primjena diuretika koji čuvaju kalij, istodobna primjena lijekova za hipokalijemiju, dijabetes melitus i/ili disfunkcija lijeve klijetke poslije infarkta miokarda.

Primjena antidijabetika

Istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije. Ovaj fenomen je vjerojatniji tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je pratiti razinu glukoze u krvi.

Angioneurotski edem

Primjena trandolaprila može prouzrokovati pojavu angioneurotskog edema koji se očituje kao oticanje lica, udova, jezika, glasnica, i/ili grkljana. Angioneurotski edem uzrokovan ACE inhibitorima se češće javlja u osoba crne boje kože, nego u ostalih osoba.

Intestinalni angioedem zabilježen je također u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima. Ovo je potrebno uzeti u obzir u bolesnika u kojih se pojavila bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja). Kod pojave angioneurotskog edema potrebno je odmah obustaviti primjenu trandolaprila, a bolesnike pomno nadzirati do nestanka simptoma.

Angioneurotski edem lica obično spontano nestaje. Edem koji osim lica zahvati i glasnice opasan je za život jer može prouzrokovati opstrukciju dišnih putova.

Kod angioneurotskog edema jezika, glasnica ili ždrijela potrebno je odmah dati supkutano 0,3 - 0,5 mg otopine adrenalina (1:1000) uz druge potrebne terapijske postupke. Bolesnicima s idiopatskim angioneurotskim edemom u anamnezi trandolapril treba davati oprezno, a njegova je primjena kontraindicirana ako je angioneurotski edem zabilježen kao nuspojava nekog ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Kašalj

Za vrijeme liječenja ACE inhibitorom može se pojaviti suhi, neproduktivni kašalj koji nestaje nakon prekida primjene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trandolaprila nisu ispitivane u djece.

Trudnoća

ACE-inhibitore ne smije se uvoditi u liječenje tijekom trudnoće. Ako se nastavak liječenja ACE-inhibitorom smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na neki drugi antihipertenziv koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE-inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tijekom dojenja, osobito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Terapija diureticima

Istodobna primjena s diureticima i drugim antihipertenzivnim lijekovima može pojačati antihipertenzivno djelovanje trandolaprila. Blokatori adrenergičkih receptora smiju se uzimati zajedno s trandolaprilom samo uz poman liječnički nadzor.

Diuretici koji štede kalij

Diuretici koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, amilorid, triamteren) i nadomjesci kalija mogu povećati rizik pojave hiperkalemije, pogotovo u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, dijabetesom melitusom i/ili disfunkcijom lijeve klijetke nakon infarkta miokarda.

U randomiziranom placebo kontroliranom, usporednom ispitivanju skupina TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda s rezidualnom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, hiperkalijemija je prijavljena kao nuspojava u 5% (0,2% povezanost) ispitanika koji su primali trandolapril, odnosno 3% ispitanika (bez ikakve povezanosti) koji su dobivali placebo. U ovom je ispitivanju 80% ispitanika dobivalo diuretike. Vidjeti dio 4.4.

Tiazidski diuretici i diuretici petlje

U bolesnika koji se liječe diureticima, pogotovo ako je liječenje nedavno započeto, trandolapril može prouzrokovati prekomjerno sniženje krvnog tlaka. Rizik od pojave simptomatske hipotenzije može se smanjiti obustavom diuretika nekoliko dana prije početka primjene trandolaprila. Trandolapril može ublažiti gubitak kalija izazvan primjenom diuretika tipa tiazida i diuretika petlje.

Antidijabetici

Kao i kod drugih ACE inhibitora, istodobna primjena trandolaprila i antidijabetika (inzulina ili oralnih hipoglikemika) može pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika i tako povećati rizik od hipoglikemije. Zato u dijabetičara koji se istodobno liječe hipoglikemicima i trandolaprilom treba pomno pratiti razine šećera u krvi, pogotovo na početku liječenja i nakon povišenja doze ACE inhibitora te u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega.

Blokatori angiotenzin II receptora, aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij

Trandolapril može smanjiti izlučivanje litija, stoga je serumske koncentracije litija potrebno redovito kontrolirati.

Ostalo

Kao i kod drugih antihipertenziva, istodobna primjena s neurolepticima ili tricikličkim antidepresivima povećava rizik od ortostatske hipotenzije.

Tijekom liječenja ACE inhibitorima zabilježene su anafilaktoidne reakcije na visokopropusne poliakrilnitrilne membrane koje se koriste pri hemodijalizi. Ako se ACE inhibitori propisuju dijaliziranim bolesnicima, treba izbjegavati primjenu spomenutih dijaliznih membrana.

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno djelovanje nekih inhalacijskih anestetika.

Istodobna primjena ACE inhibitora i alopurinola, citostatika ili imunosupresivnih lijekova, sustavnih kortikosteroida ili prokainamida može povećati rizik nastanka leukopenije.

Kao i kod svih antihipertenziva, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu koja se primjenjuje u višim dozama kao protuupalni lijek, npr. za liječenje boli) mogu oslabiti antihipertenzivni učinak trandolaprila. Potrebno je pojačano pratiti krvni tlak ako se dodaje ili ukida NSAID bolesniku koji se liječi trandolaprilom.

NSAID-i, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, osim ako se acetilsalicilatna kiselina ne koristi u nižim dozama kao inhibitor agregacije trombocita, moraju se izbjegavati s ACE inhibitorima kod bolesnika sa zatajenjem srca.

Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost ACE inhibitora.

Alkohol povećava rizik od hipotenzije.

Budući da simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, bolesnike treba pomno nadzirati.

U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke poslije infarkta miokarda nisu zabilježene kliničke interakcije pri istodobnoj primjeni trandolaprila i trombolitika, acetilsalicilne kiseline, beta-adrenergičkih blokatora, blokatora kalcijevih kanala, nitrata, antikoagulansa, diuretika i digoksina.

Nije utvrđena klinički značajna interakcija između trandolaprila i cimetidina.

Zlato: U rijetkim slučajevima zabilježene su nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica praćeno osjećajem užarenosti/vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) u bolesnika koji se istodobno liječe injekcijama zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitorima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora u drugom i trećem tromjesečju je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od teratogenosti nakon izlaganja ACE- inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju

trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE-inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zastoj u osifikacije kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izlaganja ACE-inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE-inhibitore treba pažljivo motriti kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o korištenju trandolaprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena u tom razdoblju. Bolje bi bilo zamjensko liječenje drugim antihipertenzivom koji ima bolje određen sigurnosni profil za primjenu tijekom dojenja, osobito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

S obzirom na farmakološka svojstva trandolaprila ne očekuju se značajniji učinci. Međutim, kod nekih osoba ACE inhibitori mogu utjecati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima, pogotovo u početnom razdoblju liječenja, kod promjene antihipertenzivnog lijeka, ili pri istodobnom uzimanju lijeka s alkoholom. Zbog toga nije preporučljivo voziti ili upravljati strojevima nekoliko sati nakon uzimanja prve doze, odnosno poslije svakog povišenja doze lijeka.

4.8. Nuspojave

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima hipertenzije (n=2520) i nakon infarkta miokarda (n=876) te nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja lijeka.

Nuspojave čija je povezanost s primjenom trandolaprila ocijenjena kao barem moguća navedene su u tablici unutar svakog organskog sustava prema učestalosti pojavljivanja: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i nepoznato (nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet; učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti, kada je bilo moguće odrediti ozbiljnost.

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		infekcije gornjeg dišnog sustava	infekcije mokraćnog sustava, bronhitis, faringitis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, anemija, poremećaj trombocita, poremećaj leukocita	agranulocitoza, pancitopenija, smanjen broj trombocita, snižena vrijednost hemoglobina, snižena vrijednost hematokrita
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost	
Endokrini poremećaji				hiperkalemija
Poremećaji metabolizma i prehrane			hiperglikemija, hiponatrijemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hiperuricemija, giht, anoreksija, pojačan apetit, poremećaj enzima	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, smanjenje libida	halucinacije, depresija, poremećaj spavanja, anksioznost, agitacija, apatija	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	somnolencija	cerebrovaskularni događaj, sinkopa, mioklonus, parestezija, migrena, migrena bez aure, disgeuzija	tranzitorna ishemična ataka, cerebralno krvarenje, poremećaj ravnoteže
Poremećaji oka			blefaritis, edem konjunktive,	

			oštećenje funkcije vida, poremećaj oka	
Poremećaji uha i labirinta		vrtočlavica	tinitus	
Srčani poremećaji		palpitacije	infarkt miokarda, ishemija miokarda, angina pectoris, srčano zatajenje, ventrikularna tahikardija, tahikardija, bradikardija	atrioventrikularni blok, srčani arest, aritmija, poremećen EKG
Krvožilni poremećaji	hipotenzija*	navala vrućine	hipertenzija, angiopatija, ortostatska hipotenzija, periferni vaskularni poremećaj, varikoziteti vena	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	upala gornjeg dijela dišnog sustava, kongestija gornjeg dijela dišnog sustava	dispneja, epistaksa, upala ždrijela, bol u grlu, produktivni kašalj, poremećaj disanja	bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, proljev, gastrointestinalna bol, konstipacija, poremećaj probavnog sustava	hematemeza, gastritis, bolovi u abdomenu, povraćanje, dispepsija, suha usta, flatulencija	ileus, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis, hiperbilirubinemija	žutica, rezultati testova jetrene funkcije izvan normalnih granica, povećana vrijednost transaminaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip	angioedem, psorijaza,	alopecija, urtikarija,

			hiperhidroza, ekcem, akne, suha koža, poremećaj kože	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, mišićni spazmi, bol u ekstremitetima	artralgija, bol u kostima, osteoartritis	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			zatajenje bubrega, azotemija, poliurija, polakisurija	povećana vrijednost kreatinina u krvi, povećana vrijednost ureje u krvi
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erektilna disfunkcija		
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji			kongenitalni poremećaji arterija, ihtioza	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	opće loše stanje, bol u prsima, periferni edem, osjećati se neobično	edem, umor	pireksija
Pretrage				povećana vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećana vrijednost laktat dehidrogenaze u krvi, rezultati laboratorijskih testova izvan normalnih granica
Ozljede, trovanja i proceduralne			ozljeda	

komplikacije				
--------------	--	--	--	--

*Hipotenzija je česta u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke nakon infarkta miokarda, iz TRACE kliničkog ispitivanja (n=876). Međutim, manje je česta u bolesnika iz kliničkih ispitivanja hipertenzije (n=2520).

Niže navedene nuspojave prijavljene su s nepoznatom učestalošću prilikom korištenja lijekova iz skupine ACE inhibitora.

Organski sustav	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	hemolitička anemija, eozinofilija i/ili povećanje ANA (protutijela protiv jezgre)
Poremećaji živčanog sustava	stanje konfuzije
Poremećaji oka	zamućen vid
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	sinusitis, rinitis, glositis
Poremećaji probavnog sustava	intestinalni angioedem
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritema multiforme, psorijaziformni dermatitis

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i zatajenje bubrega. Nakon predoziranja, bolesnika se mora pažljivo motriti, poželjno u jedinici intenzivne skrbi, a elektroliti i kreatinin u serumu učestalo mjeriti. Terapijski postupci ovisit će o težini simptoma. U slučaju tek nedavnog predoziranja, potrebno je poduzeti mjere za eliminaciju trandolaprila (npr. emeza, ispiranje želuca, primjena apsorbenata i natrijevog sulfata).

Nastupi li simptomatska hipotenzija, bolesnika je potrebno staviti u položaj predviđen za stanje šoka i čim prije započeti davanje fiziološke otopine ili drugih oblika plazma ekspandera. Može se razmotriti i davanje angiotenzina II. Bradikardiju ili teške vazo-vagalne reakcije treba liječiti atropinom. Potrebno je razmotriti ugradnju stimulatora srca. Nije poznato može li se trandolaprilat iz tijela ukloniti hemodijalizom.

Liječenje

Kod predoziranja preporučuje se ispiranje želuca, praćenje krvnog tlaka i nadomještanje volumena krvi u slučaju hipotenzije. Ne postoji specifični antidot za predoziranje trandolaprilom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA10

Kapsule trandolaprila sadrže prolijek trandolapril, nepeptidni ACE inhibitor s karboksilnom grupom, ali bez sulfhidrilne grupe u kemijskoj strukturi. Trandolapril se brzo apsorbira, a potom nespecifično hidrolizira u trandolaprilat, aktivni metabolit snažnog i dugotrajnog djelovanja.

Trandolaprilat se čvrsto vezuje za enzim konvertazu angiotenzina i zasićuje ga. Trandolapril snižava koncentracije angiotenzina II, aldosterona i atrijskog natriuretskog faktora, a povećava aktivnost renina u plazmi i povisuje koncentracije angiotenzina I.

Stoga trandolapril utječe na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav koji ima važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i volumena krvi, i tako djeluje antihipertenzivno. Pri uobičajenim terapijskim dozama trandolapril snižava krvni tlak hipertenzivnih bolesnika u ležećem i stojećem položaju. Antihipertenzivni učinak trandolaprila je vidljiv sat vremena nakon primjene s maksimalnim učinkom koji se postiže između 8 i 12 sati, a djelovanje traje najmanje 24 sata.

Tim bi se farmakološkim svojstvima moglo objasniti pozitivno djelovanje trandolaprila na regresiju srčane hipertrofije uz poboljšanje dijastoličke funkcije i elastičnosti krvnih žila u ljudi. Osim toga, u životinja je dokazano smanjenje vaskularne hipertrofije.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za

druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene trandolapril se vrlo brzo apsorbira. Apsorbira se 40 do 60 % primijenjene doze, a hrana ne utječe na apsorpciju.

Maksimalne koncentracije trandolaprila u plazmi postižu se 30 minuta nakon primjene. Trandolapril se brzo odstranjuje iz plazme, a poluvrijeme eliminacije kraće je od jednog sata. Apsolutna bioraspoloživost trandolaprilata nakon uzete doze trandolaprila je 13%.

Distribucija i biotransformacija

Trandolapril se hidrolizira u trandolaprilat, specifični ACE inhibitor. Hrana nema utjecaja na količinu nastalog trandolaprilata. Medijan vršne vrijednosti koncentracije trandolaprilata u plazmi postižu se za 3 do 8 sati.

Više od 80 % trandolaprila u plazmi vezano je za proteine i to nije ovisno o uzetoj dozi. Trandoprilat se s velikim afinitetom vezuje za enzim konvertazu angiotenzina i zasićuje ga. Veći dio trandoprilata u plazmi također se vezuje za albumine, ali ga ne zasićuje.

Nakon višekratne primjene jedanput na dan stanje dinamičke ravnoteže trandolaprilata u plazmi postiže se u prosjeku za četiri dana i kod zdravih dobrovoljaca i kod mlađih, odnosno starijih hipertenzivnih bolesnika. Efektivno vrijeme polovičnog izlučivanja trandolaprilata iznosi 16-24 sata. Završna faza polovičnog izlučivanja, ovisno o dozi, iznosi 47-98 sati. Ta završna faza vjerojatno održava kinetiku vezivanja/disocijacije kompleksa trandolaprilat-ACE.

Eliminacija

Na trandolaprilat koji se izluči mokraćom u nepromijenjenom obliku otpada 10 do 15% primijenjene doze trandolaprila. Nakon primjene radioaktivno obilježenog lijeka u mokraći ispitanika pronađeno je 33% radioaktivnosti, a u fecesu 66%. Bubrežni klirens trandolaprilata proporcionalan je klirensu kreatinina. U bolesnika s klirensom kreatinina od 30 ml/min ili manjim koncentracije trandolaprilata u plazmi značajno su povišene. Poslije višekratne primjene u bolesnika s kroničnom bubrežnom

insuficijencijom stabilne se razine također postižu u prosjeku za 4 dana neovisno o stupnju bubrežne insuficijencije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ne postoje dodatni značajni neklinički podaci osim onih koji su već navedeni u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Trandolapril PharmaS 0,5 mg i 2 mg kapsule

Pomoćne tvari: laktoza hidrat; kukuruzni škrob; natrijev stearilfumarat

Sastav kapsule: željezov oksid žuti (E 172), eritrozin (E 127), titanijev dioksid (E 171), natrijev laurilsulfat, želatina

Tinta: šelak; etanol, bezvodni; izopropanol; butanol; propilenglikol; amonijak, koncentrirana otopina; željezov oksid crni (E 172); kalijev hidroksid; voda, pročišćena

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule

Pomoćne tvari: laktoza hidrat; kukuruzni škrob; natrijev stearilfumarat

Sastav kapsule: željezov oksid crni (E 172); željezov oksid žuti (E 172), eritrozin (E 127), titanijev dioksid (E 171), natrijev laurilsulfat, želatina

Tinta: šelak; etanol, bezvodni; izopropanol; butanol; propilenglikol; amonijak, koncentrirana otopina; željezov oksid crni (E 172); kalijev hidroksid; voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule:

2 godine

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule i Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule:

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule

56 (4x14) kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule

28 (2x14) kapsula u PVC/PE/PVdC //Al blisteru

56 (4x14) kapsula u PVC/PE/PVdC //Al blisteru

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule

28 (2x14), kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

56 (4x14) kapsula u PVC/PE/PVdC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trandolapril PharmaS 0,5 mg kapsule: HR-H-164654082

Trandolapril PharmaS 2 mg kapsule: HR-H-412220091

Trandolapril PharmaS 4 mg kapsule: HR-H-360234336

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. rujan 2010./23. prosinca 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj, 2020.